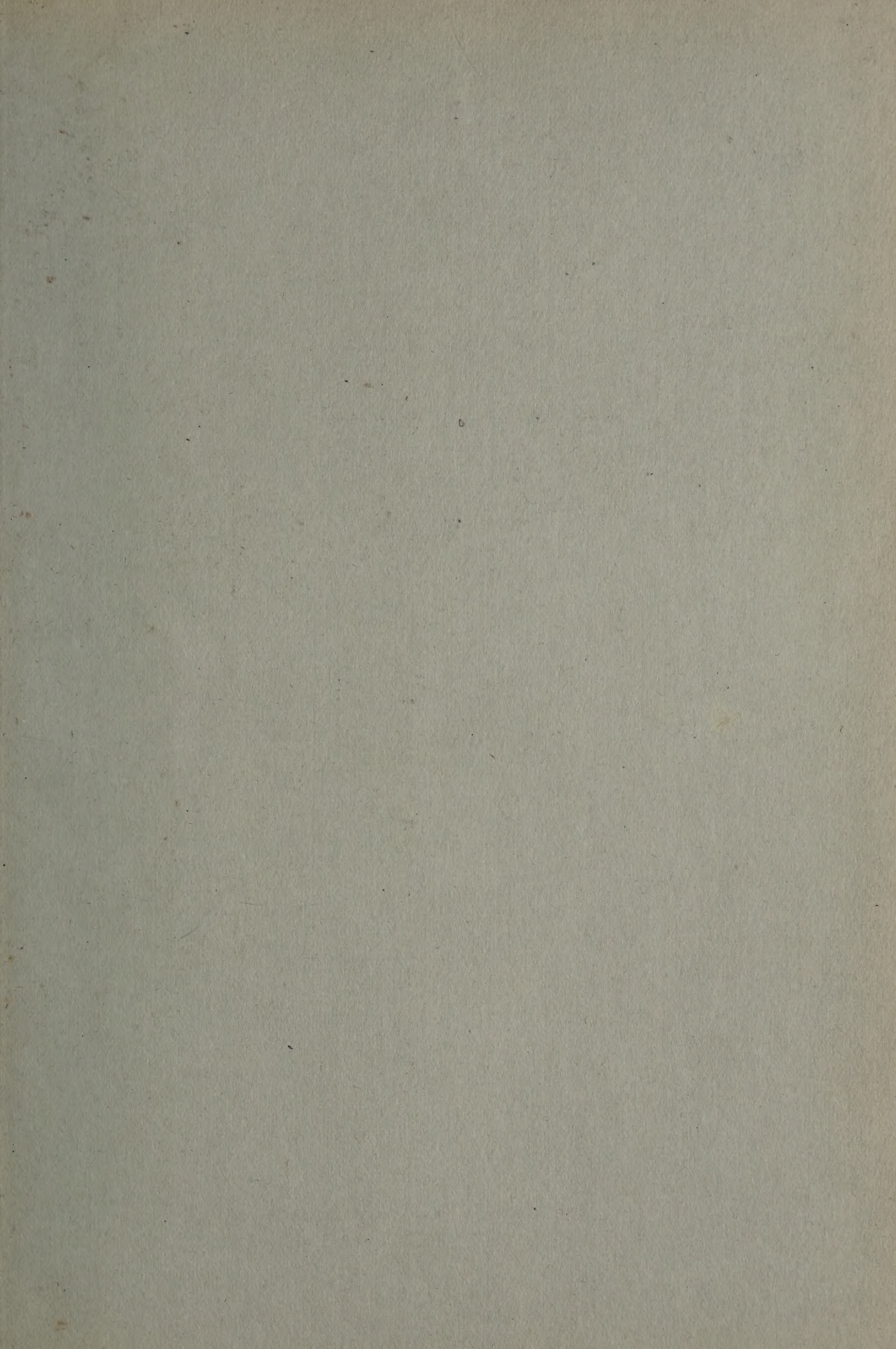
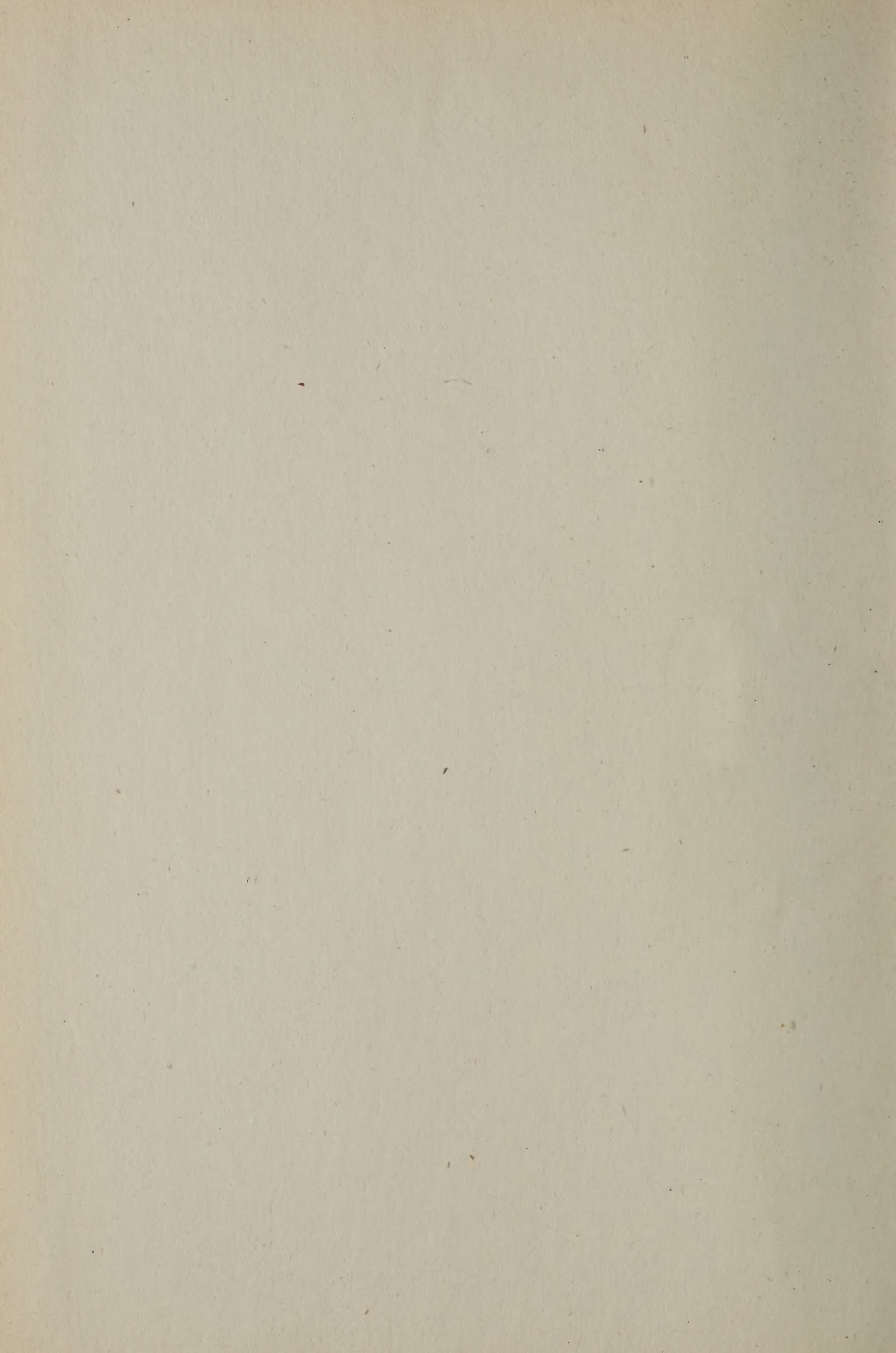
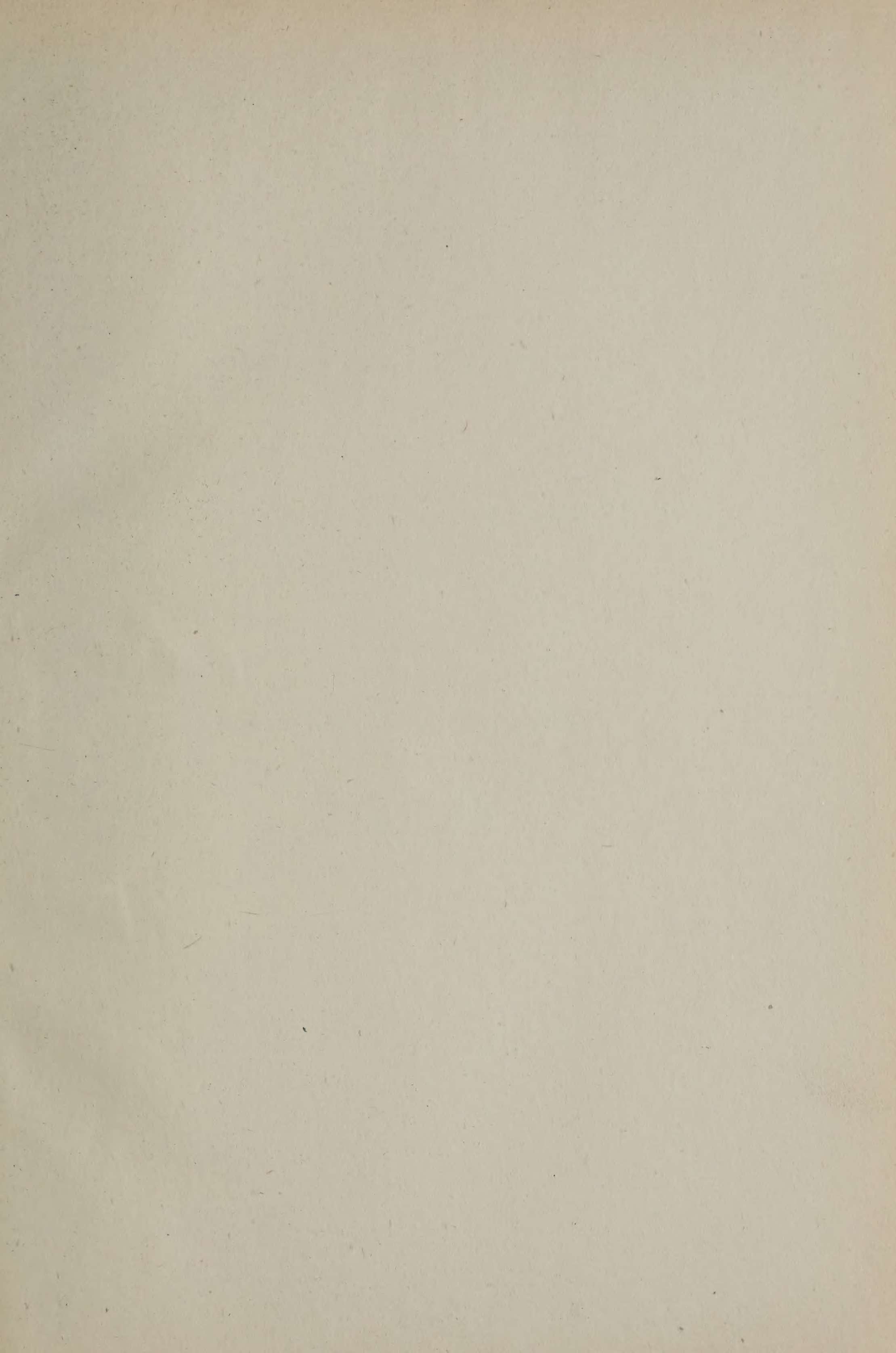
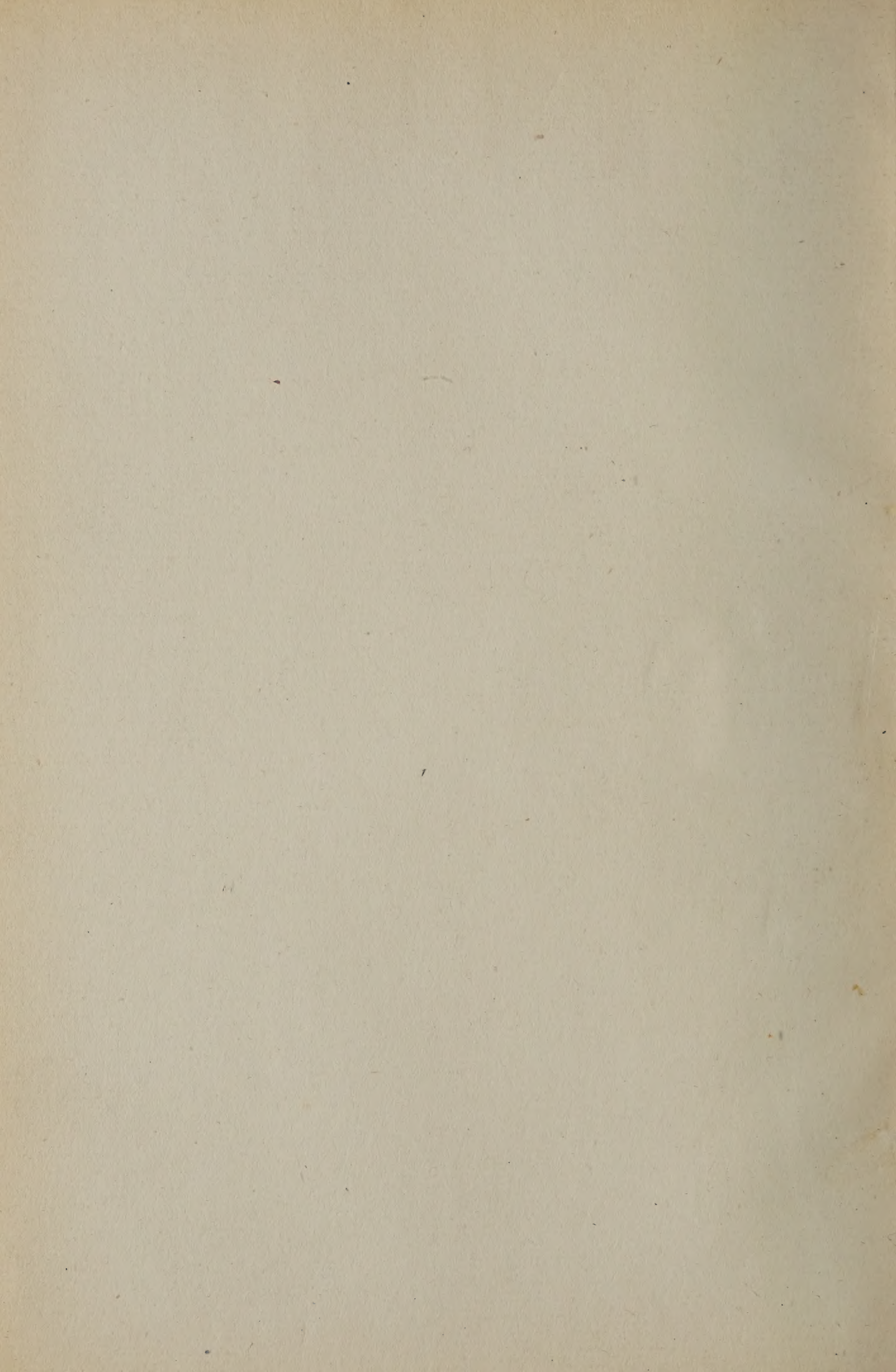



CoLibrì
COVER SYSTEM
Made in Italy









CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung. 82. Band

Originale

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

In Verbindung mit

Prof. Dr. R. Abel,
Geh. Obermed.-Rat in Jena

Prof. Dr. R. Pfeiffer
Geh. Med.-Rat in Breslau

und

Prof. Dr. M. Braun
Geh. Reg.-Rat in Königsberg

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm
Geh. Reg.-Rat in Berlin

und

Dr. A. Weber
Geh. Reg.-Rat in Berlin-Lichterfelde

Erste Abteilung. 82. Band

Medizinisch-hygienische Bakteriologie und tierische Parasitenkunde

Originale

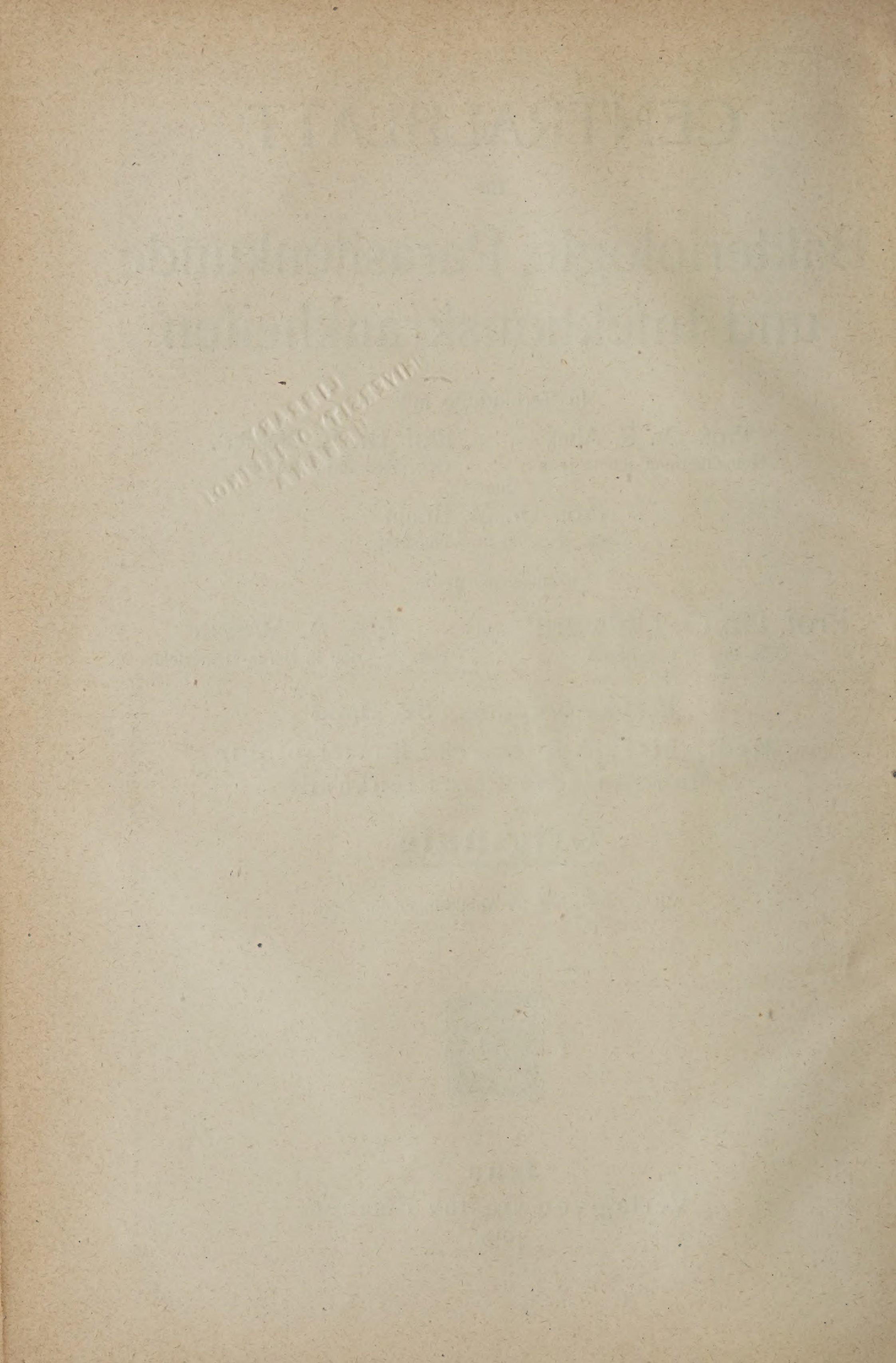
Mit 5 Tafeln und 65 Abbildungen im Text



Jena

Verlag von Gustav Fischer

1919



Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 1.

Ausgegeben am 21. September 1918.

Zum Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum.

[Aus der K. b. Militärärztlichen Akademie München.]

Von Dr. **von Angerer**, Assistent am Hygienischen Institut Erlangen.

Vorläufige Mitteilung.

Es ist eine mehrfach konstatierte Tatsache, daß gewöhnliche Zentrifugen nicht imstande sind, aus einer bakterienhaltigen Flüssigkeit alle Mikroorganismen auszuschleudern. (Vgl. hierzu Max Neißer, Allgemeines über bakterielle Antigene in Kraus-Levaditi. Bd. 1. S. 22, und Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 3. Aufl. S. 31.) Es ist naheliegend, daß alle Tuberkelanreicherungsverfahren, welche mit Zentrifugen arbeiten, so auch das Antiforminverfahren, nicht so günstige Resultate ergeben, wie ursprünglich anzunehmen wäre. Andererseits ist vielfach beobachtet, daß Niederschläge zur Abscheidung von Suspensionen benützt werden können; Abwassertechnik, Chemie und Mikrobiologie machen davon vielfach Gebrauch, ob es sich nun um das Niederreißen von Partikelchen, oder die Entfernung von Kolloiden handelt. So hat Uhlenhuth in der Originalpublikation des Antiforminverfahrens (Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 32. S. 158) Fällungsversuche mit Bleizucker erwähnt, und neuerdings haben Ditthorn und Schultz (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. H. 4) die Tuberkelbazillen in dem durch Kalilauge homogenisierten Sputum durch eine Eisenoxychloridlösung gefällt.

Unabhängig von letzterer Arbeit, habe ich vor etwa 1 Jahr Versuche in gleicher Richtung gemacht. Ich verwendete zur Homogenisierung Antiformin und verschiedene Hydroxydfällungen, ohne indessen die Resultate wesentlich besser zu finden. Im Laufe der Untersuchungen kam ich zu folgender Ueberlegung:

Das Ziel des Anreicherungsverfahrens ist letzten Endes, möglichst viele Tuberkelbazillen im Gesichtsfeld zusammenzudrängen. Die Zahl der Tuberkelbazillen pro Gesichtsfeld ist abhängig einmal von der Schichtdicke des Präparates, andererseits von der Zahl der Bazillen pro Volumeneinheit Sediment. Die Schichtdicke läßt sich aus einigen technischen Gründen nicht über eine gewisse niedrige Grenze hinaus erhöhen. Man muß demnach trachten, möglichst viel Bazillen in möglichst wenig Sediment zu erhalten. Wenn man die gleiche Bazillenzahl einmal in 1 mg Niederschlag, ein andermal in 50 mg Niederschlag ausgeschleudert hat, so bedarf es keiner weiteren Ueberlegung, daß man im 2. Falle 50mal weniger Bazillen pro Gesichtsfeld — bei gleicher Schichtdicke und unter sonst gleichen Umständen — finden wird als im ersten. Alle Verfahren, welche viel Sediment liefern (dazu ist wohl auch die Filtrationstechnik zu rechnen), oder welche das Sediment durch Niederschläge künstlich vermehren, sind aus diesem Grunde nicht unbedenklich, soweit es sich um den mikroskopischen Nachweis handelt. Ein günstiges Resultat wird sich stets dann ergeben, wenn der künstliche Niederschlag so viel mehr Bazillen zum Absetzen bringt, daß, trotz der absoluten Vermehrung der Menge des Sedimentes, doch die Zahl der Bazillen pro

Volumeneinheit Sediment größer ist, als bei dem ohne künstlichen Niederschlag ausgeschleuderten Sediment. Ob dies der Fall ist, dürfte von der chemischen und physikalischen Zusammensetzung des Sputums, vom Grade der Homogenisierung und von manchen Zufälligkeiten (Flockengröße, Durchmischung etc.) abhängen und von Fall zu Fall verschieden sein.

Auf Grund dieser Erwägung schien es geboten, die Bazillen durch einen Niederschlag zu fällen und den Niederschlag dann wieder zu lösen. Man wird dann alle zuvor schwebenden Partikelchen in wenig Sediment erhalten. Das chemische Problem eines solchen Niederschlages ist nicht ganz einfach. Man kann zwar irgendein ausgefälltes Metall- oder Erdalkalihydroxyd sehr leicht durch Säure wieder lösen, doch fallen, sowie man sich der Neutralität nähert, die Alkalialbuminate in voluminöser Form aus. Chlorsilberniederschläge, die durch Ammoniak gelöst werden könnten, eignen sich nicht, da anscheinend kolloidale Silberlösungen und schwärzliche Niederschläge entstehen. Zinkhydroxydniederschläge lösen sich nicht genügend in Ammoniak, auch schien mir das Zink die Färbung zu beeinträchtigen, indem die Bazillen einen unerwünscht schwarzroten Ton annahmen.

Aluminiumhydroxyd, in überschüssigem Alkali zu Aluminat gelöst, bewirkt sehr schlechtes Haften am Objektträger. Am geeignetsten erschien schließlich eine Magnesiafällung, welche durch Ammonchlorid gelöst wurde.

Ich fand bei den wenig zahlreichen Versuchen, welche auszuzählen ich in der Lage war, im Magnesianiederschlag zuweilen eine geringere Bazillenzahl pro Gesichtsfeld als im spontanen Sediment; nach Lösung des Niederschlages war die Zahl der Bazillen stets größer als im spontanen Sediment und im Magnesianiederschlag. Es gelang indessen nicht, ein konstantes Zahlenverhältnis zwischen den 3 Resultaten zu erzielen.

Die Technik gestaltete sich folgendermaßen: Zu dem homogenisierten Sputum wurde tropfenweise im Kölbchen unter ständigem Schütteln eine 5-proz. Magnesium-Sulfatlösung zugesetzt, bis zur Entstehung eines geringen Niederschlages. Anfänglich löst sich der Niederschlag wieder, vermutlich an das im Sputum bereits vorhandene Ammonium. Ein dicker Niederschlag ist überflüssig und zu vermeiden. Die Menge der zuzusetzenden Magnesialösung ist von Fall zu Fall verschieden, und es ist mir nicht gelungen, eine allgemein gültige optimale Konzentration zu bestimmen. Nach Entstehung des Niederschlages wird abgewartet, bis er sich abgesetzt hat. Ueber ihm steht zumeist eine klare Schicht. Der Niederschlag wird dann durch Zentrifugieren eingeengt, am besten in einem 50 ccm-Zentrifugenglas. Hierbei entsteht zumeist ebenfalls eine klare Schicht, in der bei erneutem Fällen und Zentrifugieren Tuberkelbazillen nicht mehr nachgewiesen werden können, während beim Zentrifugieren ohne Niederschlag in der Schicht auch bei häufig wiederholtem Ausschleudern immer wieder Bazillen nachgewiesen werden können. — Die Schicht wird dann abgegossen und der Niederschlag durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten Ammonchloridlösung gelöst. Ebenso wie die Entstehung, ist auch die Lösung des Niederschlages nur unscharf zu beobachten, da die Flüssigkeit an sich trübe ist. Ein Ueberschuß an Ammonchlorid dürfte unschädlich sein. Die nach Lösung übrigbleibende Trübung ist häufig feinflockig, was zum Teil auf der fällenden Wirkung des Ammon- und Magnesiumsulfates beruhen mag. Das Ausschleudern wird dadurch erleichtert, ebenso auch durch das geringe Gesamtvolumen der Flüssigkeit. Der zweite Bodensatz wird in der üblichen Weise auf

Tuberkelbazillen untersucht. Man kann vor der Färbung die Salze durch Wässern der fixierten Präparate entfernen.

Der zweite Bodensatz besteht nicht nur aus dem spontanen Sediment, sondern auch aus ursprünglich gelösten Substanzen, die an den Magnesianiederschlag adsorbiert worden sind und nach Lösung des Niederschlages in ausgeflockter Form zum Vorschein kommen. Da jede Vermehrung des Sedimentes unerwünscht ist, und da die Adsorbierbarkeit vorwiegend hochmolekularen Körpern zukommt, ist eine möglichst weitgehende Mineralisierung des Sputums anzustreben. Eine solche dürfte am besten durch Kochen mit Antiformin bewirkt werden. Ich habe weiterhin versucht, durch Zusatz von verdünnter Salzsäure zum gekochten Antiforminsputum bis nicht ganz zur Neutralisierung eine verstärkte Chlor- bzw. Sauerstoffwirkung zu erzielen, was mutatis mutandis bei Chlorkalk zu chirurgischen Zwecken versucht worden ist. Es ergibt sich unter starker Geruchsentwickelung eine sehr starke zerstörende Wirkung — z. B. wird als Indikator zugesetzter Lackmusfarbstoff zerstört — und vielfach ist das gefärbte Sediment von einem Reinkulturausstrich kaum zu unterscheiden; doch hängt das Ergebnis ganz von der Menge des noch vorhandenen Hypochlorits und anderen, schwer zu übersehenden Zufälligkeiten ab, so daß sich der gute Erfolg nicht verbürgen läßt. Auch ist zu befürchten, daß dieser sehr starke Eingriff vereinzelte Tuberkelbazillen lösen könnte. Falls diese Vermutung unzutreffend ist, wäre das Verfahren des angesäuerten Antiformins, kombiniert mit dem Magnesiumniederschlag, der sekundär wieder gelöst wird, wohl das günstigste.

Wenn schon Ditthorn und Schultz bei dem Eisenoxychloridverfahren so wesentlich günstigere Resultate erhalten haben, muß um so mehr das Verfahren mit nachfolgender Lösung des Niederschlages eine Verbesserung ergeben. In Anbetracht der großen Wichtigkeit, welche der Tuberkelbazillennachweis heutzutage hat, veröffentliche ich diese Vorversuche, da mir eine gründliche Auszählung zurzeit nicht möglich ist.

Nachtrag bei der Korrektur: Während der Drucklegung erschien die Arbeit von Schmitz und Brauer (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 81. H. 4/5), die das gleiche Thema behandelt. Die Autoren beanstanden die rötliche Färbung des Eisenniederschlages und wenden eine Aluminiumfällung an. Sie konstatieren gleichfalls eine Verbesserung der Bacillenausscheidung durch den Niederschlag. (G. C)

Antikörper im Ruhrstuhle.

Von Dr. **A. Adam,**
Leiter eines bakteriologischen Laboratoriums im Felde.

Mit 1 Figur im Text.

Die vor Kriegsbeginn klar erscheinende bakterielle Aetiologie der epidemischen Dysenterie wurde durch Beobachtungen zahlreicher Feldlaboratorien stark angezweifelt.

Die auffallend häufig negativen bakteriologischen Befunde bei klinisch sicherer Ruhr veranlaßten die Behauptung, daß die zurzeit bekannten Dysenteriebazillen nicht allein als Erreger in Betracht kommen könnten. Besonders nahe lag die Vermutung, daß auch andere aus Ruhrstühlen sich entwickelnde, sonst als Saprophyten bekannte

Keime unter besonderen, noch ungeklärten Verhältnissen eine Ruhr erregende Fähigkeit gewinnen oder sich geradezu in echte pathogene Formen verwandeln könnten. So wurde z. B. vermutet, daß für bestimmte Gebiete einheimische, saprophytische Arten, wenn sie in einen Darmkanal gelangten, in dem sie bislang nicht ansässig gewesen sein sollten, pathogene Wirkung veranlassen könnten. So wurde beobachtet, daß aus Ruhrstühlen fast Reinkulturen gewöhnlicher Darmbewohner auf den üblichen Nährböden auskeimten und dadurch den Eindruck eines ätiologischen Zusammenhanges erweckten. Dazu wurden gerechnet: Bac. faecalis alcaligenes, Proteus-Arten, gewisse Coli-Sorten. Auf dem mazedonischen Kriegsschauplatze fand ich auffallend häufig ein große, schleimige Kolonien bildendes Bact. coli, das zuweilen fast in Reinkultur erschien und bedeutende Wachstums- und Ueberwucherungstendenz zeigte. Im Brunnenwasser wurde es wiederholt, im Blute dagegen nie gefunden und besaß auch keine agglutinablen Eigenschaften für Ruhrsera.

Auf wohl allen Kriegsschauplätzen wurden ferner Coli-Stämme aus Ruhrstühlen gezüchtet, welche die auffällige, schon früher bekannt gewesene Fähigkeit besaßen, mit Ruhrseren in mehr oder weniger spezifischer Auswahl in solchen Verdünnungen zu agglutinieren, die zum Teil wesentlich deren Titerhöhe überschritten. Es lag nahe, mit dieser Erscheinung Hypothesen über Mutation pathogener Arten zu verknüpfen. Besonders häufig habe ich diese agglutinablen Coli gelegentlich Stuhluntersuchungen von Truppen gefunden, die im September 1915 vom galizischen Kriegsschauplatze aus ruhrdurchseuchten Gegenden nach Südungarn transportiert waren. In einer an sich seuchenarmen Zeit fand sich unter etwa 2000 Stuhl- und Blutproben von Mitte September bis Mitte November, außer 56 Typhus-, 35 Paratyphus B-, 1 Paratyphus A-, 27 Shiga-Kruse- und 6 Y-Ruhr-Befunden, etwa 100mal nur im Stuhle dieser mit Shiga-Kruse-Serum hoch ausflockende, gewöhnlich erst bei Ueberimpfung Milchzucker vergärende sogen. „weiße Coli“. In Mazedonien konnte ich Stämme seltener isolieren.

Diesen sogenannten Paradysenteriebazillen eine pathogene Bedeutung zuzuschreiben, kam dadurch zustande, daß bei Pseudodysenterie häufig unter gewissen Ernährungsverhältnissen (unter anderem Zuckerarmut der Nährböden) Entstehung anderer und neuer Eigenschaften beobachtet wird und Uebergänge bis zu coliartigen Organismen vorkommen. Die Züchtungsergebnisse Kuhns und systematische Feststellungen an Krankenmaterial erhöhen die Wahrscheinlichkeit, daß hier eine erworbene, variable Eigenschaft ohne Artcharakter vorliegt, die Bacterium coli auf dem Boden einer Bazillenruhr, bzw. durch den Einfluß der Ruhrbazillen annimmt. Zwar kann mittels des Castellanischen Versuches eine Absättigung eines Ruhrserums erreicht werden, aber hierbei handelt es sich nach Flatzek auch nur um einen hinzugezüchteten Rezeptorenapparat. Bis jetzt ist auch nicht der Beweis gelungen, daß Paradysenteriebazillen klinische Ruhr übertragen können.

Auch Typhus, Paratyphus, Cholera sollen ursächlich unter dem Bilde einer Ruhr verlaufen können. Auf dem mazedonischen Kriegsschauplatze, in dessen Bereich Paratyphus A und B besonders einheimisch sind, gelang mir bei einer größeren Zahl blutig-schleimiger Stühle der Nachweis von Paratyphus A oder B. Aber solche Patienten besaßen auch Ruhragglutinine in spezifisch mehr als genügender Menge und wiederholt waren auch Ruhrbazillen (besonders Shiga-Kruse) in denselben Dejekten nachweisbar. Deswegen neige ich zu der Ansicht, daß diese Fälle Mischinfektionen waren.

Die bisherigen Bemühungen, die Aetiologie der Ruhrepidemien, die nur spärlichen Nachweis der bekannten Erreger gestatteten, durch die Entdeckung neuer Arten zu klären, haben vorläufig keine befriedigende Lösung gefunden. Besonderes Aufsehen haben in dieser Beziehung die Beobachtungen erregt, die von seiten Dorendorfs und Kolles während der Ruhrepidemie in Galizien (von Mai bis September 1915) erfolgten, weil die Autoren auf Grund der seltenen bakteriologischen Befunde auf einen noch unbekannten Erreger schlossen.

Als Ursache der bakteriologischen Mißerfolge wurde auch, und mit mehr Recht, der Einfluß der Empfindlichkeit der Ruhrbazillen gegen äußere Einflüsse unter natürlichen Verhältnissen in die Wagschale gelegt. Schon im Verlaufe der Entdeckung des Dysenteriebazillus hatte Kruse die Beobachtung gemacht, daß frisch, d. h. bald nach der Entleerung, untersuchte Ruhrstühle, im Gegensatz zu den längere Zeit transportierten, bedeutend häufiger positiv waren. Es ist vorgeschlagen worden, die Ruhrstühle in Thermosgefäßen so schnell als möglich zu versenden, um auch die angeblich schädliche Abkühlung zu vermeiden. Sonstige Beobachtungen sprachen aber dafür, daß Abkühlung das Absterben der Ruhrbazillen verzögert (Vincent). Sie können bei Winterkälte 2 Monate lang am Leben bleiben (G. Schmidt). Der Hauptwert wird also wohl auf die frische Verarbeitung zu legen sein. Wenn Ruhrstühle nicht auf Eis aufbewahrt werden, gehen nach Kruse die echten Dysenteriebazillen in etwa 2 Tagen zugrunde.

Die Ueberwucherung durch Begleitbakterien wird als eine Hauptursache des Verschwindens der Ruhrkeime in den Fäzes gedeutet. In der Tat sind Shiga-

Kruse-Bazillen in dieser Hinsicht recht empfindlich. Sie gehen in Mischkulturen sehr rasch zugrunde, selbst in Gemeinschaft mit dem Flexner-Bazillus (Lentz). Andererseits sind Flexner und Y wesentlich widerstandsfähiger und werden auch von Coli nicht so schnell verdrängt.

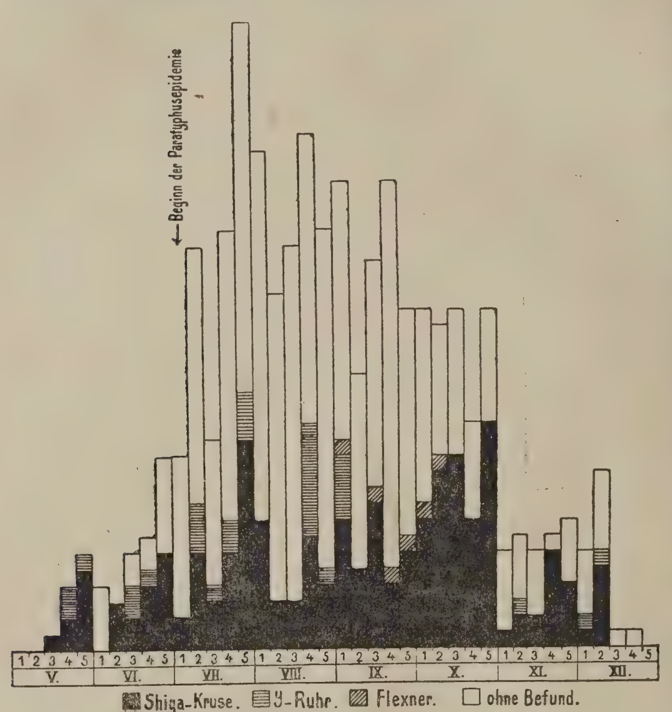
Die Resistenzschwäche und das Ueberwuchertwerden können also nicht die ausschließliche Veranlassung für das Verschwinden sein. Es genügt ja nicht einmal, die Proben unmittelbar nach der Entleerung zu verarbeiten, um eines positiven Resultates so gut wie sicher zu sein. Denn auch das Stadium der Erkrankung kommt mit in Betracht. Die Prozentzahl positiver Befunde sinkt mit dem Alter der Erkrankung. Recht eindrucksvoll sind die Mitteilungen Seligmanns, wonach man bei Shiga-Kruse-Ruhr 70 Proz. in der 1. Krankeitswoche, 53 Proz. in der 2., 18 Proz. in der 3. und nur noch sehr selten in den weiteren Wochen Bazillenausscheidung erwarten kann. Aehnlichen Sinnes spricht sich auch Paltauf (Warschauer Kongreß 1916) aus. Er sah vorzugsweise bei den kurzdauernden Erkrankungen die positiven Resultate, und gerade die länger währenden, häufig letal endigenden Fälle waren überwiegend negativ.

Auf Grund solcher Ergebnisse bricht sich immer mehr die Ueberzeugung Bahn, daß auch für die epidemische Kriegsruhr, abgesehen von der Amöbenruhr, die schon bekannten Ruhrerreger überwiegend die alleinige Aetiologie bilden. Hamburger, dem unter besonders günstigen Verhältnissen 100 Proz. positive Ergebnisse glückten, scheint recht zu haben, wenn er sagt: „Das Gelingen des Bazillennachweises ist eine vorwiegend technische Frage". Selbstverständlich kann in Feldverhältnissen diese Frage nicht immer ideal gelöst werden. Die Patienten können oft nicht bei Beginn der Erkrankung untersucht werden, und die Verarbeitung der frischen Entleerungen läßt sich nicht überall, zumal im Massenbetriebe, gleichmäßig durchführen. Man muß sich eben, je nachdem die Verhältnisse mehr oder weniger günstig liegen, mit einem geringeren Prozentsatze zufriedengeben.

Auch noch anderen Faktoren ist ein Einfluß auf den Ausfall der bakteriologischen Untersuchung zuzuschreiben. Ich muß vorausschicken, daß das beobachtete Material fast allein aus einem Kriegslazarette stammte, wo die Kranken erst mehrere Tage nach Beginn ihres Leidens landeten. Um so weit als möglich den angegebenen Forderungen Rechnung zu tragen, wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß die Untersuchung nur im Stadium der blutig-schleimigen, bzw. eiterigen und ähnlichen Stühle erfolgte[1]). Die Kultur konnte aber gewöhnlich erst 2—6 Stunden nach der Entleerung ausgeführt werden. Zu Beginn der Wärmeperiode trat die Ruhr als erste epidemische Seuche auf. Während nun aber in den Monaten Mai und Juni der Nachweis in durchschnittlich 65 Proz. typischer Ruhrstühle gelang, fiel zu Beginn des Juli der Prozentsatz auf ca. 30—40 Proz. herab. Zu gleicher Zeit setzte in schnellem Anstiege eine Paratyphus B-Epidemie ein, die erst Anfang Oktober erlosch; auch die Zahl der Paratyphus A-Erkrankungen nahm, wenn auch nicht so beträchtlich, zu, am stärksten erst Ende Oktober. Durch irgendwelche äußere Ursachen konnte dieser Wechsel in der Befundstärke nicht ausreichend erklärt werden. Es mußte der Einfluß des plötzlichen Paratyphusausbruches, vielleicht im Sinne einer biologischen Verdrängung, dafür verantwortlich gemacht werden, zumal auffiel, daß ein größerer Teil der Ruhrkranken nach kurzer Ruhrperiode unter den Erscheinungen eines Darmkatarrhs oder unter typhösen Erscheinungen mit Paratyphus B-Befund erkrankte. Nun lag aber der Verdacht nahe, daß der Paratyphus B in diesen Fällen selbst als Ruhrerreger wirkte. Aber der öfters gelungene Nachweis von Shiga-Kruse-Bazillen und Paratyphus A oder B beim selben Patienten in derselben Stuhlprobe und das Vorhandensein und Ansteigen eines Ruhr-Widal neben dem des Paratyphus sprachen dafür, daß es sich um Mischinfektion handelte. Somit scheint die Aussicht für den bakteriologischen Nachweis einer bestehenden Ruhr auch durch eine interkurrente Para-

1) Rein fäkulente Stühle ohne Schleimbeimengung wurden nicht als Ruhrstühle gerechnet.

typhus-Infektion in nachträglichem Sinne beeinflußt werden zu können. Nebenbei sei bemerkt, daß, ohne Rücksicht auf diese Wandlung, das relative Verhältnis von Shiga-Kruse- zur Y- bzw. Flexner-Ruhr, das hier durchschnittlich 84 : 16 Proz. betrug, keine merkbare Aenderung erfuhr. Die absolute Zahl der Ruhrerkrankungen nahm dagegen unbeschadet mit dem Anstiege der Sommerwärme zu. Die angegebenen Daten beziehen sich auf etwa 600 Untersuchungen blutig-schleimiger und ähnlicher Stühle. In ihrem Abfalle, Anfangs September, verminderte sich die Erkrankungsziffer. Dafür erhielt man in dieser Zeit zuweilen positive Resultate aus fäkulenten, uncharakteristischen Stuhlproben, die wahrscheinlich von Bazillenträgern herrührten. Nach den Erfahrungen bei der Hagenauer Epidemie 1908 kann die Zunahme der Bazillenausscheider gegen Ende einer Ruhrperiode eine besonders auffällige Erscheinung sein. Die nebenstehende Uebersicht erläutert die Verteilung der Befunde auf die untersuchten Ruhrstühle. Jede Kolumne gibt die Anzahl der blutig-schleimigen und ähnlichen Stühle wieder; in ihrem unteren Abschnitt ist die Zahl der positiven Befunde eingetragen, gesondert nach Shiga-Kruse-Ruhr einerseits und nach Y-Ruhr und der seltenen Flexner-Ruhr andererseits.



So hatte wohl das bakteriologische Experiment eine gewisse Empfindlichkeit der Ruhrkeime gegen äußere Einflüsse gelehrt, auch scheint interkurrierender Paratyphus den Bazillennachweis, wenn auch nicht beträchtlich, zu beeinflussen. Die Kriegserfahrungen werden aber hierdurch nicht völlig aufgeklärt. Sie weisen darauf hin, daß der menschliche Organismus bei dieser Erscheinung mit im Spiele stehen müsse. Und in der Tat sprechen die zu beschreibenden Beobachtungen sehr dafür, die bakteriologischen Mißerfolge in erster Linie auf die Wirksamkeit der im erkrankten Darme tätigen Antikörper zurückzuführen. Der Einfluß der Krankheitsdauer und des Alters der Stuhlprobe erklären sich dadurch leichter, daß die zunehmende Selbstimmunisierung und die Wirkungszeit ausgeschiedener Antikörper für das Absterben der Bazillen bestimmend sind. Zurzeit ist mir nicht möglich gewesen, zu erfahren, ob diese Vermutung bereits erwiesen ist. Auch sind die Ver-

suche unter Feldverhältnissen ausgeführt und bedürfen deshalb der Vervollständigung. Außerdem begannen sie erst nach dem Einsetzen der Paratyphusepidemie. Da ich jedoch diese Erklärungsweise bisher nicht hervorgehoben fand, glaube ich mich berechtigt, darauf aufmerksam zu machen.

Es ist möglich, in den blutig-schleimigen oder eiterigen Ruhrstühlen Antikörper nachzuweisen. Aus äußeren Gründen wurde bisher nur auf Agglutinine und Bakterizidine gefahndet.

Die Beurteilung der Agglutinine im Stuhle ist mit denselben Schwierigkeiten, wie die Abschätzung derer im Blute verknüpft. In den letzten Jahren hat mit der zunehmenden Durchseuchung der Ruhr-Widal im Blute sehr an seinem schon früher zweifelhaften Werte eingebüßt. Im Verlaufe einer Epidemie wird er öfters positiv gefunden in Fällen, die klinisch nicht unter typischen Ruhrsymptomen erkrankt oder die gegen Typhus und Cholera geimpft waren. Kißkalt und Schütz führen dieses Vorkommen auf die weite Verbreitung der Ruhrbazillen bzw. Mitinfektion gelegentlich einer anderen Darmerkrankung, oder auf eine subakut verlaufene Infektion zurück. Der technische Nachweis ist deswegen von verschiedenen Seiten durch Erhöhung des Schwellenwertes und von Dünner durch Berücksichtigung der grobklumpigen Agglutination bei 20-stündiger Beobachtungszeit zu verbessern versucht worden. Aber oft kann man sehen, daß eine, namentlich im hängenden Tropfen, angestellte Probe durch Verreiben oder Hin- und Herneigen aus einer feinkörnigen in eine grobflockige Verklebung verwandelt werden kann, und bei der höheren Begrenzung des Titers muß wieder eine Anzahl positiver Diagnosen verloren gehen.

Für den Agglutininnachweis im Stuhle kommt hinzu, daß die typisch dysenterischen Stühle häufig nur im Beginne der Erkrankung und dann nur spärliche Mengen dieser Antikörper aufweisen. Mit fäkulentem Stuhle kann überhaupt keine Agglutination ausgeführt werden. Dazu war ich zuweilen, etwa in 20 Proz., genötigt, zähschleimiges Material ohne flüssige Beimengung erst mit physiologischer Kochsalzlösung zu extrahieren.

Aus der Stuhlprobe wurde durch Zentrifugieren ein flüssiger Anteil geschieden, der in 10—100- oder 200-facher Verdünnung geprüft wurde. Die Mischung geschah mittels physiologischer Kochsalzlösung im Reagenzröhrchen, die Agglutination im hängenden Tropfen in einer feuchten Kammer bei durchschnittlich ziemlich genau 25° C. Jede Probe wurde mit 24-stündiger Lackmus-Milchzucker-Agar-Kultur von Shiga-Kruse, Flexner, Y, Typhus, Paratyphus A und B angesetzt, und zwar mit einer so spärlichen Menge, daß gerade eine zarte, gleichmäßige Trübung in den gleich großen Tropfen sichtbar war. Meistens nach 7 Stunden, häufig auch noch einmal nach 12 Stunden wurde mit 8-facher Lupe abgelesen, nachdem durch Hin- und Herneigen des Objektträgers die Zusammenballung der Häufchen zuweilen verstärkt war. Gewöhnlich war die Ausflockung nach 7 Stunden beendigt. Als stark (+++) ist die vollständige Agglutination bezeichnet, bei der die suspendierende Flüssigkeit klar erschien, als mittelstark (++) diejenige, bei der außer den Flocken noch eine leichte Trübung der Aufschwemmung vorhanden war, als schwach (+), wenn nur einzelne grobe Flocken in sonst trübem Medium erkennbar waren, als zweifelhaft (±), sofern nur zarte Körnchenbildung bestand. Da die Agglutinabilität der Stämme gerade für den Ruhr-Widal wichtig ist, benutzte ich nur solche, die spezifisch und nicht zu stark ausflockten, und nur zum Vergleich des öfteren noch einen zweiten Flexner-Stamm, der auffallend stark agglutinierte.

In etwa der Hälfte so untersuchter Ruhrstühle war ein für Blutserum nach Lentz gerade genügend starker Widal vorhanden. Durch vergleichende Prüfung des zur selben Zeit entnommenen Blutes stellte sich heraus, daß man mittels der Stuhlprobe in dem betreffenden Krankheitsabschnitte zum mindesten dasselbe, wie mit dem Blut-Widal erreichen, d. h. in einer größeren Zahl von Fällen den Verdacht auf eine bazilläre Ruhr äußern kann. Ebensowenig, wie aus dem Blute, kann eine spezifische Diagose auf den betreffenden Erreger gestellt werden. Der praktische Vorteil gegenüber den bakteriologischen Ergebnissen ist also nicht groß. Im akuten Stadium ist ja eine genügend starke Agglutininbildung auch von vornherein nicht zu erwarten. Auch mag der bereits weit verbreitete Paratyphus in einigen Fällen den Ausfall beeinträchtigt haben. Die Stuhlprobe braucht übrigens nicht absolut frisch zu sein. Die Agglutinine, wie sie im allgemeinen gegen Fäulnis, Kälte oder Hitze ziemlich resistent sind, lassen sich auch in stinkenden Dejekten und noch nach einigen Tagen ohne wesentliche Veränderung nachweisen. In einigen dieser Ruhrstühle ließ sich ein kultureller Befund erheben, ohne daß eine genügende Agglutininmenge nachweisbar war, oder ein Anstieg derselben wurde erst bei der einige Tage späteren Untersuchung festgestellt.

In den Extrakten aus 4 Ruhrstühlen mit Paratyphus A oder B, aber ohne Ruhrbazillenbefund, fand, neben der Ausflockung von Ruhrbazillen, auch solche dieser Bakterienarten oder der Typhusbazillen statt, die, wenn auch nur 1 : 100—200 stark, doch beachtenswert war, da sonst in den Fällen frischer Erkrankung der Typhus-Widal im Stuhl eher negativ ist, als im Blute. In einem dieser Fälle war außerdem ein schnell und stark zunehmender Shiga-Kruse-Widal zu beobachten.

Bei einer Mischinfektion von Shiga-Kruse und Y war nach einigen Krankheitstagen in Stuhl und Blut ein Titeranstieg für beide Arten entwickelt, im Stuhle aber stärker als im Blute, obwohl anfangs das Blutserum größere Neigung zur Agglutination der Y-Bazillen gezeigt hatte. Es handelte sich um ein frisches klinisches Rezidiv. Bei einer anderen Doppelinfektion stieg der Shiga-Kruse-Widal in beiden Medien, der für Y fehlte.

Diese Befunde bezeugen, daß man von dem Widal mit Ruhrstuhl keine spezifische Diagnose erwarten kann. Manche Fälle sprechen für zuweilen ziemlich plötzliches Einsetzen der Agglutininbildung. Auch Paltauf berichtet, daß Vedder und Duval rasche Schwankungen im Ruhr-Widal sahen.

3 Ruhramöbenstühle konnten untersucht werden, keiner hatte spezifische, bazilläre Agglutinine, nur der eine flockte den empfindlichen Flexner-Stamm; auch das Blut von zweien derselben besaß keine Agglutinationskraft, das des 3. dagegen (Leberabszeß mit Amöben) 2 Tage nach der Prüfung des Stuhles ausgesprochenen Y-Widal. Es ist ja anzunehmen, daß in einem Gebiete, das Bazillen- und Amöbenruhr enthält, namentlich wenn die erste überwiegt, auf Grund des Widals nicht in allen Fällen eine Differentialdiagnose möglich sein kann. Doch möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß ich durch den negativen Ausfall der Stuhlagglutination auf den einen dieser Amöbenfälle aufmerksam wurde.

Ist auch bei grober Begrenzung im allgemeinen ein größerer Unterschied der Titerstärken in Stuhl und Blut nicht vorhanden, so läßt sich doch in fast allen Fällen bei Berücksichtigung feinerer Unterschiede in Höhe und Stärke der Agglutination feststellen, daß im Stuhle der Ruhr-

Widal gegenüber dem im Blute häufiger stärker und höher, als gleich oder gar schwächer ist. Im Blute kommt dagegen häufiger ein stärkerer und höherer als gleicher Typhus-Widal vor; ein schwächerer, als im Stuhle, wurde nicht beobachtet. Dieses Verhältnis läßt vermuten, daß die Ruhragglutinine gewöhnlich nicht durch bloße Filtration dem Blute entstammen, sondern daß der Dickdarm eine aktive Rolle bei der Ausscheidung innehat, daß sich spezifische Immunitätsprozesse im Dickdarm abspielen. Auch wenn der Ruhr-Widal in beiden Medien gleiche Höhe hat, pflegt der Typhus-Widal im Blutserum etwas höher zu sein. Wenn dagegen der Typhus-Widal in beiden gleich war, so fiel der Ruhr-Widal im Stuhlextrakte teils stärker, teils gleich stark aus.

Auch noch andere Beobachtungen sprechen für eine lokale Antikörperbildung. In der Lumbalflüssigkeit einer sofort nach dem Tode sezierten Ruhrleiche waren keine Agglutinine enthalten, ebenso nicht in der nach sorgfältiger Spülung abgeschabten und mit physiologischer Kochsalzlösung extrahierten Jejunumschleimhaut; dagegen fanden sich im Peritonealexsudate und in der gleicher Weise präparierten, diphtherisch belegten Dickdarmschleimhaut Agglutinine für Shiga-Kruse-Bazillen in etwa 60-facher Verdünnung; solche für die Typhusgruppe fehlten. Ferner wiesen die blutig-schleimigen Entleerungen eines frischen Ruhrrezidivs (Shiga-Kruse + Y-Ruhr) nur sehr schwache Agglutinine auf, während das Blut zu gleicher Zeit stärkere, besonders für Flexner und Y, enthielt; nach einigen Tagen aber war der Widal mit Stuhlserum höher als der gleich stark gebliebene des Blutes.

Diese Lokalisierung der Antikörperproduktion ist noch ausgesprochener in Bakterizidieversuchen, die angestellt wurden, um den Einfluß der keimtötenden Kraft des Ruhrstuhls auf den Ausfall der bakteriologischen Untersuchungen zu erweisen.

Mangels geeigneter Versuchstiere mußte die Bakterizidie in vitro geprüft werden und, um nur Uebersichtswerte zu berücksichtigen, wurde das Plattenverfahren in etwas vereinfachter Form angewandt. Die Verhältnisse brauchen übrigens im Tierversuch nicht mit denen in vitro übereinzustimmen. Außerdem läßt sich bei Tierversuchen mit Ruhrbazillen die Toxinwirkung nicht sicher ausschließen. Die zu den Versuchen gewählten Kranken befanden sich vorzugsweise im Beginne des akuten Stadiums. Der in eine sterile Schale entleerte Stuhl wurde sofort zentrifugiert, bis sich ein klarer, seröser Teil abgeschieden hatte. Diese Flüssigkeit wurde abgenommen und $^1/_2$ Stunde auf 56° erwärmt. Dadurch gelang es fast stets, störende Keime abzutöten. Bisher fand sich Komplement nicht in diesen Ruhrstühlen. Der Inhalt der einzelnen Versuchsröhrchen setzte sich dann zusammen aus 1 ccm Stuhlextraktverdünnungen, je 0,05 ccm Meerschweinchenkomplement und 0,1 ccm einer Aufschwemmung von Shiga-Kruse- bzw. Y-Bazillen in physiologischer Kochsalzlösung. Die letztere wurde mit frisch gezüchteten, gut verreibbaren, 24 Stunden alten Kulturen zu jedem Versuche neu hergestellt, und zwar in der Stärke einer gerade makroskopisch deutlichen Trübung der Aufschwemmung. Die Beurteilung der Keimanzahl derselben erfolgte durch Ausstrich einer Normalösenmenge der 10-fachen Verdünnung mit Kochsalzlösung zu Beginn jedes Versuches. Die Kontrolle bestand aus obigen Verhältnissen entsprechender Menge von Komplement mit Kultur. Bei 5 von 14 Stühlen mußte der zu geringe, freie Flüssigkeitsgehalt durch Zusatz von etwas Kochsalzlösung erhöht werden. Nach mehreren Stunden Aufenthalt bei 37° im Brutschrank oder etwa 12 Stunden bei 25° Stubentemperatur wurde jedem Röhrchen nach

kräftigem Schütteln eine Normalöse Material entnommen und auf Lackmus-Milchzucker-Agar sorgfältig und breit verrieben. Die nach 20 Stunden ausgewachsenen, zumeist reinen Kolonien ließen sich leicht gegen die Kontrolle abschätzen, oder auszählen. Nur grobe Unterschiede sind berücksichtigt und je nach der Keimzahl mit 0 bis +++ bezeichnet. Nebenbei wurde jedesmal der Agglutiningehalt derselben Stuhl- und Blutproben bestimmt.

Von 12 Patienten, darunter 7 mit gleichzeitigem Bazillenbefunde, konnten nur zweimal keine Bakterizidine nachgewiesen werden. Der eine war das eintägige Rezidiv eines Shiga-Kruse-Ruhrkranken, der schon längere Zeit breiige Stühle entleert hatte und sich am folgenden Tage wieder besserte. Bazillen waren bei dieser Ausscheidung nicht nachweisbar. Der andere, ein ganz frisch Erkrankter, der Shiga-Kruse-Bazillen ausschied, besaß auch gegen Paratyphus A, den man 4 Wochen vorher gelegentlich einer typhösen Erkrankung aus seinem Stuhle gezüchtet hatte, keine bakteriziden Kräfte. Auch die Agglutinine fehlten zu dieser Zeit, waren jedoch 8 Tage später zur Genüge im Blute vorhanden. Der bereits fäkulente Stuhl konnte zu dieser Zeit nicht mehr geprüft werden. Ich glaube, der Mangel der Antikörper bei diesen beiden Fällen läßt sich aus dem erwähnten, frischen Charakter der Erkrankung verstehen.

Die übrigen Stuhlproben besaßen in den untersuchten Verdünnungen, also mindestens 400—800-fach, eine meist kräftige Bakterizidie, während die Gegenprobe mit inaktiviertem Blutserum desselben Patienten durchschnittlich schwächer, in keinem Falle stärker ausfiel. Es ist besonders bemerkenswert, daß das Blut stets eine schwache Y-keimtötende Fähigkeit enthielt, auch wenn der Stuhlextrakt diese nicht aufwies. Sie war relativ schwach. Ich möchte aber trotzdem nicht für alle Fälle annehmen, daß sie noch als innerhalb der Grenzen einer unspezifischen Mitbakterizidie betrachtet werden darf, und zwar auf Grund verschiedener Beobachtungen.

Einer dieser Fälle, ein Rezidiv, lieferte einen auch in anderer Beziehung wertvollen Befund. Er hatte im Stuhle keine Bakterizidine und auch keine Agglutinine, im Blute beide Antikörper nur gegen Y-Bazillen, und zu gleicher Zeit fand man Shiga-Kruse- und Y-Bazillen zusammen in derselben Stuhlentleerung (agglutinatorische und kulturelle Methode des Nachweises). 3 Tage später waren die Bakterizidine für beide Bakterienarten in gleicher bedeutender Stärke in beiden Medien vorhanden, die Agglutinine aber im Stuhle etwas höher, als im Blute. Das legt die Vermutung nahe, daß dieser Kranke, der als sogen. Rezidiv zur Beobachtung kam, früher an einer Y-Ruhr gelitten hatte und jetzt nicht rezidiviert, sondern neu an Shiga-Kruse-Ruhr erkrankt war. Er hatte vermutlich von seiner Y-Ruhr her noch Antikörper im Blute.

Ein anderer zeigte in 2 kurz aufeinander folgenden Bakterizidieversuchen eine deutliche Zunahme bloß des Shiga-Kruse-Titers im Stuhle. Auch die Agglutininsteigerung nur für dieselbe Bakterienart war kräftig. Bei der Blutuntersuchung war zwar auch die Bakterizidieerhöhung für Shiga-Kruse vorhanden und noch stärker ausgesprochen als im Stuhle, aber auch Y-Bazillen wurden in 100-facher Verdünnung abgetötet; die Agglutinine steigerten sich jedoch nicht so stark. Dieser Patient hatte ebenfalls Shiga-Kruse- und Y-Bazillen zugleich in der zweiten Stuhlprobe.

Ein dritter wies am 5. Krankheitstage gleich hohe Bakterizidine in beiden Substanzen auf, hatte aber auffälligerweise höhere Agglutinine

im Blute. Aber nur Shiga-Kruse-Bazillen waren im Stuhle zu finden. Eine nochmalige Untersuchung war aus äußeren Gründen nicht möglich. Vielleicht besteht hier eine Analogie zu dem oben zitierten Rezidivfalle, der auch bei der ersten Untersuchung höhere Agglutinine im Blute enthielt und erst später das umgekehrte Verhältnis zeigte.

Diese eigentümliche Differenz zwischen den keimtötenden Kräften in Stuhl und Blut gegenüber Y-Keimen, selbst bei gleichzeitigem Nachweis von Shiga-Kruse- und Y-Bazillen, weist auf eine besondere Beziehung des Blutes zum Y-Bazillus hin, die man dadurch erklären könnte, daß diese Shiga-Kruse-Kranken vorher mit dem Y-Bazillus in eine Berührung gekommen sind, die eine Immunitätsreaktion ausgelöst hatte. R. Pfeiffer hat gelehrt, daß die Bakterizidie eine streng spezifische Funktion ist. Auch in diesen Fällen eine bloße Resistenzerhöhung, eine unspezifische Antikörperbildung von seiten des Y-Bazillus anzunehmen, dem widerstrebt die Beobachtung, daß bei Doppelinfektion die Bakterizidine für Shiga-Kruse-Bazillen im Stuhle höher, als im Blute und die gegen Y allein im Blute sein können; denn sie werden auch in beiden gleich stark gefunden.

Durch solche Beobachtung wird man auf diejenigen Aeußerungen gelenkt, die von einer noch ungeklärten Beziehung der Pseudodysenterie zur echten Dysenterie sprechen. Jungmann und Neißer beschreiben eine Ruhrepidemie, bei der zuerst überwiegend Y-Bazillen und erst später mehr Shiga-Kruse-Ruhr gesehen wurde. Sie glauben, die Erklärung hierfür in einer Aenderung der Eigenschaften eines einheitlichen Ruhrerregers zu finden, der bald als Flexner- oder Y-, bald als Shiga-Kruse-Bazillus auftritt. Köhlisch geht besonders weit. Er sucht die „Mutterform“ der Ruhrbazillen im Bact. coli, das im Darm auf der Basis von Schädigungen desselben durch äußere Einflüsse oder psychisch-nervöse Störungen ruhrspezifische Umwandlung durchmachen soll. Kolle und Dorendorf bezweifeln andererseits gelegentlich ihrer Feststellungen über die galizische Ruhr geradezu, daß die atoxischen Pseudoruhrkeime für die Genese einer Ruhrerkrankung überhaupt eine Bedeutung hätten. Wie schon vorher erwähnt, fand ich bei den hiesigen Ruhrfällen keine zeitliche Differenz im epidemiologischen Erscheinen der verschiedenen Erreger. Beide Arten kamen zu gleicher Zeit vor, und aus den mitgeteilten Immunitätsverhältnissen möchte ich auch nicht schließen, daß eine Mutation von der Y- zur Shiga-Kruse-Form vorkam, sondern daß insofern vielleicht eine Beziehung besteht, als der Y-Bazillus gewissermaßen als Nosoparasit dem Shiga-Kruse-Erreger den Boden vorbereitet hatte, und daß wir den verschwundenen Y-Keim aus seiner Antigenwirkung erkennen konnten; in einigen Fällen finden wir ihn aber auch noch vor. Ich will damit nicht sagen, daß dieses Vorausgehen des Y in dieser Gegend stets der Fall sein müßte; denn das hängt von der Verbreitung der Erreger ab. Diese Erklärung wäre nur ein Ausbau der Vorstellung vom Nosoparasitismus, den v. Hansemann bei der Ruhr überhaupt annimmt. Jene Entwickelungsreihe nach Jungmann und Neißer, bzw. Köhlisch liegt, unter diesem Gesichtspunkte gesehen, nicht bei den Bakterien, die sich umwandeln, sondern beim menschlichen Organismus, der verschiedene Krankheitsstadien durchmacht, in denen verschiedene pathogene Keime ihren günstigsten Nährboden finden. Ein Y-Keim braucht vielleicht nicht eine schwerere Schädigung des Darmes, um sich zu entwickeln, der Shiga-Kruse-Bazillus muß aber erst eine solche vorfinden, wenn er sich vermehren

will. Unter Umständen ist diese durch den Y-Bazillus veranlaßt. So möchte ich vorläufig diese Beziehung verstehen.

Auch auf die Frage des Ortes der Antikörperproduktion wird man durch diese Resultate aufmerksam gemacht. Tierversuche können in dieser Beziehung keine sicheren Schlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen gestatten, da beim Tiere die Affinität des Ruhrgiftes zum Dickdarm nicht so ausgesprochen ist. Nach Castellani spielt sich die bakteriolytische Antikörperproduktion bei Ruhr, ebenso wie bei Typhus und Cholera, im hämatopoëtischen Organsystem ab. Nach den mitgeteilten Versuchen, auch den Agglutininversuchen, ist eine aktive Beteiligung des Dickdarmes beim Menschen wahrscheinlich. Es ist kaum anzunehmen, daß bei einfacher Antikörperausscheidung vom Blute her die Bakterizidine und Agglutinine im Stuhle sich stärker bzw. spezifischer als im Serum anhäufen und Bakterizidine gegen Y-Bazillen nur im Blute vorhanden sein sollten.

Solange wir über das Verhältnis der Leukozyten zur Bakterizidiewirkung im Unklaren sind, ist bei der Ruhr nicht zu entscheiden, ob diese in der Dickdarmwand und in seinem Lumen in großen Massen angehäufte Zellart allein oder unter Mitwirkung der Darmzellen die bakteriziden Stoffe produziert. Ist doch nachgewiesen, daß leukozytenreiche Exsudate stärker bakterizid wirken als das betreffende Blutserum, ebenso leukozytenreiches Blut mehr als leukozytenarmes. Andererseits glauben Wassermann und Citron, nachgewiesen zu haben (von Paetsch bestritten), daß die Antikörperbildung in erster Linie am Orte der Infektion beginnt, und haben doch Friedberger und Girgolaff an implantierten Organen von Immuntieren eine Fortsetzung der Antikörperproduktion festgestellt, wobei Kontrollversuche erwiesen, daß die aktive Immunisierung durch Antigenreste auszuschließen war.

Wie dem auch sei, im Ruhrstuhl werden spezifische Antikörper ausgeschieden, und es findet auch Zunahme derselben statt. Sogar das Neißer-Wechsbergsche Phänomen der Komplementbindung durch Antikörperüberschuß trat bei 2 Stuhlproben auf, die erst in höheren Verdünnungen wirksam waren, in denen die Kraft des Blutserums sich bereits erschöpft hatte.

Die Wirksamkeit der Bakterizidine erklärt somit die Mißerfolge der bakteriologischen Diagnostik eindeutiger, als die dafür verantwortlich gemachte Bakterienüberwucherung. Die Bakterienarmut gewisser Ruhrstühle, das Auswachsen von häufig nur äußerst kleinen Kolonien, trotz genügendem Nährboden, das Absterben im entleerten Stuhle und die mit der Krankheitsdauer zunehmende Verminderung der Ausscheidung lebender Keime bekräftigen alle diese Erklärungsweise[1]). Die empirische Forderung, möglichst bei Krankheitsbeginn und bald nach der Entleerung zu untersuchen, wird dadurch theoretisch bestätigt. Der Bazillennachweis selbst ist das wichtigste Mittel zur Diagnose. Für den Ausfall der Untersuchung ist also der Einsender mitverantwortlich, da er durch richtige Auswahl des Materials, insbesondere bezüglich des Zeitpunktes der Untersuchung, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses erhöhen kann.

In Anbetracht des mutmaßlichen Einflusses der Bakterizidine habe ich eine veränderte Technik der Stuhlverarbeitung versucht. Gewöhnlich werden die Schleimflocken vor dem Ausstriche in mehrmals gewechselter

---

1) Auch durch früheres Ueberstandenhaben einer Ruhr scheint die Nachweisbarkeit des Erregers in gewissen Fällen unter dem Einflusse von Antikörpern zu leiden.

physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, angeblich, um anhaftende Verunreinigungen zu entfernen. Ich verwende seit Mitte September steriles destilliertes Wasser und lasse die möglichst kleinen Schleimflocken oder Eiterbrocken in Reagenzgläsern, die mit einigen Kubikzentimetern H_2O gefüllt sind, bis zu 1 Stunde bei Zimmertemperatur oder 1/2 Stunde bei 37° stehen.

Durch das Verweilen im destillierten Wasser quellen die Flocken deutlich auf und lassen sich besser auf der Agarplatte verstreichen. Zu dieser Methode veranlaßte mich eigentlich die Annahme, daß man mittels destillierten Wassers leichter eine Verdünnung der Antikörper durch Diffusion und auch eine Zerstörung der Leukozyten erreichen könnte. Vielleicht spielt jedoch die leichtere Verreibbarkeit eine gleichgroße Rolle.

Ein schädigender Einfluß auf die Ruhrbazillen ist in der angegebenen Zeit nicht zu erwarten, da Dysenteriekeime nach Vincent sogar in Kultur auffallend schwer durch destilliertes Wasser angegriffen werden. In Versuchen dieser Art konnte ich mich überzeugen, daß Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Kulturen in destilliertem Wasser noch nach 1-stündigem Verweilen bei 37° bei weitem nicht so stark abgetötet waren, wie solche der Typhus-Paratyphusgruppe und einiger Coli-Stämme.

Vergleichsversuche zwischen Behandlungsweise mit destilliertem Wasser und solcher mit Kochsalzlösung, die ich ausgedehnt anstellte, sind dadurch erschwert, daß der Bazillengehalt der verschiedenen Schleimflocken nicht gleich groß ist und auch die Teilung einer einzelnen die Gleichheit nicht garantiert. Ich konnte also nur einen Eindruck verwerten und glaube, daß diese Methode technisch zweckmäßig ist. Es gelang, mit dieser Methode unter nicht gerade günstigen Verhältnissen bei sorgfältiger Untersuchung der Kulturplatten, in 39 Proz. der Ruhrstühle den Erreger zu finden und bei 50 Proz. der Kranken bei höchstens zweimaliger Untersuchung die Diagnose zu stellen. Fast in 100 Proz. aber konnte der Nachweis geführt werden, wenn der Stuhl erstmalig Erkrankter in den ersten Krankheitstagen sofort nach Entleerung verarbeitet wurde.

Von einer Veröffentlichung der ausführlichen Versuchsprotokolle wurde auf Wunsch der Redaktion und des Verlages abgesehen.

Literatur.

Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 2. 1. Bd. 3. Kongreßbericht f. inn. Med. 1916 (Warschau).

Nur als Referate zugänglich gewesen: Münch. med. Wochenschr. 1915. No. 20 Kißkalt), Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 1768 (Seligmann u. Coßmann), Berlin. klin. Wochenschr. No. 48, 49 (Menzer), Hyg. Rundschau Bd. 25. 1915 (Schütz), Zeitschr. f. Hyg. Bd. 81. H. 1 (Schmidt), Münch. med. Wochenschr. 1915. No. 36 (Kutscher), Berl. klin. Wochenschr. 1915. No. 46 (Dünner), Münch. med. Wochenschr. 1916. No. 2 (Seligmann), Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 8 (Friedemann u. Steinbock), Med. Klin. 1916. No. 30 (Kuhn).

Originalia: Münch. med. Wochenschr. 1916. No. 8 (Wagner), Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 15 (Schütz), Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 19 (Dorendorf u. Kolle), Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 30 (Handmann), Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 14 (Köhlisch), Berl. klin. Wochenschr. 1916. No. 26 (Jakobitz), Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 44 (v. Hansemann), Med. Klin. 1916. No. 27 (Umnus), Med. Klin. 1916. No. 46 (Baginski), Berl. klin. Wochenschr. 1917. No. 18 (Kindborg), Berl. klin. Wochenschr. 1917. No. 23 (Hamburger), Berl. klin. Wochenschr. 1917. No. 26 (Beitzke), Berl. klin. Wochenschr. 1917. No. 39 (Meyer, Schiemann), Med. Klin. 1917. No. 5 (Jungmann u. Neißer), Med. Klin. 1917. No. 6 (Sachs-Müke), Med. Klin. 1917. No. 9 (Heinrichsdorff), Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 7 (Flatzek), Münch. med. Wochenschr. 1917. No. 40 (Kruse). (G. C.)

Das Antiformin-Anreicherungsverfahren und die neuesten Verbesserungsvorschläge.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Univ. Straßburg (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Uhlenhuth)].

Von Dr. **Karl Hundeshagen.**

Mit 2 Figuren im Text.

In neuester Zeit mehren sich die Vorschläge zur Verbesserung der Anreicherungsmethoden für den Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum. Auf die Arbeit von Ditthorn und Schultz (1) im Centralblatt f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. H. 4) folgten der Aufsatz von R. Engelsmann (2) (Deutsch. med. Wochenschr. 1918. No. 1) und die Veröffentlichung von K. Brauer (3) (ebenda. 1918. No. 10). Wenn immer wieder neue Verbesserungsvorschläge auftauchen, so ist der nächstliegende Schluß, der daraus zu ziehen ist, daß die bisherigen Verfahren noch nicht völlig befriedigen. Nur fragt es sich, ob die unbefriedigenden Erfolge tatsächlich durch Mängel der betreffenden Verfahren begründet sind, oder ob sie nicht vielmehr auf irgendwelchen Unvollkommenheiten in der Anwendung derselben beruhen. Jedenfalls drängt sich bei näherer Beschäftigung mit dem Inhalt der neuen Veröffentlichungen sofort diese Frage auf und der Zweifel, ob ein Vergleich zwischen dem, was früher auf dem Gebiete der Sputumanreicherung erprobt und in Vorschlag gebracht ist, und den neueren Vorschlägen nicht zugunsten der bereits eingebürgerten Verfahren, insbesondere des Antiforminverfahrens nach Uhlenhuth (4) und dessen Modifikationen, ausfallen muß. Denn das, was in den genannten Aufsätzen über die Erfolge der Anreicherung mitgeteilt wird, entspricht nicht dem Ergebnis, welches wir von einer gelungenen Anreicherung verlangen müssen. Es erscheint daher notwendig, schon ehe die Verbesserungsvorschläge genau nachgeprüft sind, erst noch einmal grundsätzlich über die Voraussetzungen und notwendigen Bedingungen eines zweckmäßigen Anreicherungsverfahrens zu sprechen und klarzustellen, was durch das Verfahren erreicht werden kann und muß.

Wenn wir die Entwickelung der Anreicherungsfrage verfolgen, so ergibt sich zunächst, daß sowohl die älteren Methoden nach Biedert (5), Mühlhäuser (6), Czaplewski (7), wie auch das Perhydrolverfahren von Sachs-Müke (8) und Sorgo und schließlich auch — in seiner ursprünglichen Form — das Ligroinverfahren nach Lange u. Nitsche (9) verdrängt oder zum mindesten beeinflußt worden sind durch die von Uhlenhuth angegebene Anreicherung mittels Antiformins. Die Gründe dafür sind einleuchtend: sie sind insbesondere durch Schulte (10), der sich auf Uhlenhuths Veranlassung eingehend mit den Fragen der Sputumanreicherung beschäftigt hat, klar hervorgehoben worden, und es ist schwer verständlich, daß immer wieder die bereits verlassenen Homogenisierungsmittel an Stelle des Antiformins zu setzen versucht wird, es sei denn, daß die Kosten den alleinigen Ausschlag bei der Wahl des Mittels geben. Von diesen abgesehen, muß aber, sollte man meinen, umgekehrt jeder, der nach den älteren Homogenisierungsverfahren gearbeitet hat und dann das Antiformin versucht, durch den Augenschein zu diesem hingeführt werden und es als das beste, einfachste und angenehmste Lösungsmittel begrüßen. In der Tat hat es

sich ja auch im Laufe der Jahre, wie die umfangreiche Literatur beweist, zahlreichste Freunde erworben; so erschien es auch mir, als ich vor Jahren nach den ersten Veröffentlichungen Uhlenhuths und seiner Mitarbeiter das Mittel versuchte, als ein höchstwillkommener Fortschritt, nachdem ich bis dahin das weit weniger angenehme und umständliche Verfahren nach Biedert-Mühlhäuser-Czaplewski angewandt hatte. Tatsächlich bot dieses ja bis zum Bekanntwerden des Antiformins die einzige Möglichkeit, eine wirklich völlige Auflösung dicken Sputums zu erzielen. Die erste Voraussetzung für den Erfolg einer Anreicherung ist aber die dünnflüssige Beschaffenheit der Sputumauflösung, und diese läßt sich, wenigstens soweit eine zähe Konsistenz der Sputa vorliegt, weder erreichen durch die von Ditthorn und Schultz vorgeschlagene Behandlung mit Kalilauge, noch durch die Anwendung von Ammoniak, wie sie Brauer vorschlägt. Als erste Folge der Nachprüfung des Verfahrens von D. und Sch. sehen wir denn auch, daß Engelsmann in seiner Arbeit die Kalilauge als Lösungsmittel verwirft und an ihrer Stelle die Verwendung des Antiformins empfiehlt, da sich die Kalilauge „bei seinen Nachprüfungen gar nicht bewährt hat", vielmehr in vielen Fällen „auch nach Einbringen in den Thermostaten keine hinreichende Lösung" eintritt. Es wiederholt sich hier also dasselbe, was früher auch schon zur Modifikation des Ligroinverfahrens von Lange und Nitsche geführt hat. Ursprünglich hatten diese ja gleichfalls Kalilauge zur Homogenisierung gewählt, ersetzten sie aber später durch Antiformin, nachdem durch Schulte auf die durchaus unvollkommene Homogenisierung durch Kalilauge hingewiesen worden war, welche zur Folge hat, daß „ein großer Teil der Tuberkelbazillen in dem Sputum-Kalilaugegemisch suspendiert bleibt und nicht mit dem Ligroin nach oben gerissen wird". Ebensowenig aber lassen sich durch Zentrifugieren die Bazillen bei solch mangelhafter Homogenisierung restlos gewinnen.

Die zweite Grundbedingung, von welcher nicht minder der Erfolg jeder Anreicherung abhängt, ist das richtige spezifische Gewicht der Sputumauflösung; denn sobald dieses zu hoch ist, lassen sich die Bazillen nur schwer und unvollkommen ausschleudern, ja sie steigen sogar, wenn das spezifische Gewicht eine gewisse Grenze überschreitet, in die Höhe, anstatt in das Sediment zu gelangen. Das Aufsteigen ist übrigens, wie Schulte festgestellt hat, erst bei sehr hohen Konzentrationen der Antiformin-Sputumauflösung zu fürchten, nämlich wenn diese über 40 Proz. Antiformin enthält. Uhlenhuth und Xylander (11) haben daher für die Verwendung hoher Antiforminkonzentrationen vorgeschrieben, daß dem homogenisierten Sputum vor dem Zentrifugieren zwecks Erniedrigung des spezifischen Gewichtes Alkohol zugesetzt wird. Uebrigens sind auch bei niederen Konzentrationen für die rasche und restlose Gewinnung der Tuberkelbazillen im Zentrifugat die Bedingungen gewiß um so günstiger, je niedriger das spezifische Gewicht ist. Aus diesem Grunde kann der Alkoholzusatz für alle Fälle empfohlen werden, wenn er auch glücklicherweise nicht notwendig ist. Er bedeutet natürlich eine sehr beträchtliche Verteuerung des Verfahrens, und unter den jetzigen Verhältnissen des Krieges ist die Verwendung des Alkohols ja überhaupt ausgeschlossen. Man kann aber, wie gesagt, auch sehr gut ohne ihn auskommen, wenn man es sich nur zur Regel macht, die Sputumauflösung vor dem Zentrifugieren noch gehörig mit destilliertem Wasser zu verdünnen, wodurch das spezifische Gewicht in genügende Weise herabgesetzt wird.

Ich habe schon seit Jahren vollkommen auf den Alkoholzusatz verzichtet und bei meinen sehr zahlreichen Sputumuntersuchungen durchaus befriedigende Anreicherungsergebnisse erzielt. Man kann sogar im Zweifel sein, ob nicht die Ergebnisse ohne Alkohol, eine gute Zentrifuge vorausgesetzt, bessere sein können als die bei Alkoholzusatz gewonnenen, und zwar auf Grund der folgenden Ueberlegung: Hat man eine dünnflüssige Auflösung des Sputums hergestellt, und es sind in ihr Tuberkelbazillen enthalten, so muß die Anreicherung um so vollkommener sein, je weniger ungelöste Körper neben den Bazillen in der Auflösung vorhanden sind, je weniger Ballast also neben den Tuberkelbazillen ausgeschleudert wird; denn je ausschließlicher das Sediment aus Bazillen besteht, desto mehr werden auch mikroskopisch in der Gesichtsfeldeinheit anzutreffen sein. Oder mit anderen Worten: je geringer die erzielte Sedimentmenge ist, desto vollkommener muß die Einengung sein. Nun erzeugt aber der Alkohol in allen eiweißreichen Sputis Ausfällungen, die das Sediment in sehr beträchtlichem Maße vermehren. Beim Zusatz des Alkohols zum homogenisierten Sputum ist zwar von einer Fällung kaum etwas zu bemerken; ich schloß aber doch auf ihr Vorhandensein, weil mich häufig die Menge des während des Zentrifugierens entstehenden Sediments überraschte. Durch eine Reihe von Versuchen habe ich mich dann noch genauer davon überzeugt, indem ich eine Anzahl Antiformin-Sputumauflösungen teils mit, teils ohne Alkoholzusatz zentrifugierte, wobei folgendes zu beobachten ist: Wenn man genau abgemessene gleiche Mengen der dünnflüssigen Auflösung, z. B. je 10 ccm, in 2 Zentrifugengläser bringt, dann das eine Glas mit Alkohol, das andere mit destilliertem Wasser auffüllt und beide in völlig gleicher Weise, d. h. gleichzeitg und in der gleichen Zentrifuge, $^1/_2$ Stunde lang zentrifugiert, so liefert das alkoholhaltige Gemisch fast stets das Vielfache an Bodensatz von dem, was in dem mit Wasser aufgefüllten zweiten Glas sich vorfindet. Nur bei ganz dünnen, wässerigen Sputumproben ist kein wesentlicher Unterschied zu bemerken, was sich ohne weiteres dadurch erklärt, daß sie kaum nennenswerte Eiweißmengen enthalten; je dicker das Sputum jedoch ist und je höher dementsprechend der Eiweißgehalt, desto voluminöser gestaltet sich in der mit Alkohol versetzten Auflösung das Zentrifugat. Fertigt man nun von beiden Sedimenten in gleicher Weise mit der Oese Ausstrichpräparate an und untersucht diese, so findet man, dem Volumenunterschied entsprechend, in dem Alkoholsediment mikroskopisch meist bedeutend mehr fremde Beimengungen neben den Bazillen als in dem spärlichen Sediment des 2. Glases. Letzteres bietet daher häufig reinere und hübschere Bilder als das erstere, weil sich nicht so viel körnige und schollige, lebhaft gefärbte Niederschläge zwischen die Bazillen lagern, diese vielfach verdeckend. Die Zahl der nachweisbaren Bazillen war bei beiden Verfahren ungefähr die gleiche; jedenfalls fiel der Vergleich nicht zu Ungunsten des Verzichtes auf Alkohol aus.

Voraussetzung für eine möglichst vollkommene Einengung der Bazillen im Zentrifugat bei Ersatz des Alkohols durch destilliertes Wasser als Verdünnungsmittel ist allerdings eine tadellose Zentrifuge von etwa 2000 Umdrehungen. Stehen nur weniger vollkommene Zentrifugen zur Verfügung, dann wird man auf den Alkoholzusatz nicht verzichten dürfen. Mit Hilfe des letzteren aber kommt man selbst mit einer guten Handzentrifuge zum Ziel, wovon ich mich früher vielfach überzeugt habe; man muß dann nur ca. 5 Minuten kräftig zentrifugieren lassen. Auch Schulte, der „in der Regel eine Wasserzentrifuge nach Jung be-

nutzte", gibt an, daß selbst eine Handzentrifuge zur Erreichung des Zieles genügt.

Eine ausschlaggebende Rolle für das gute Gelingen der Anreicherung spielt schließlich noch die Art, wie das Ausstrichpräparat angefertigt wird, und die Sorgfalt, welche man dem sicheren Haften des Materials auf dem Objektträger zuwendet; denn wenn dieses sich bei den mannigfachen Einwirkungen des Färbens, Entfärbens und Spülens vom Glase ablöst und verloren geht, dann ist natürlich der Erfolg selbst des vollkommensten Anreicherungsverfahrens in Frage gestellt. Das schlechte Haften des Sediments auf dem Objektträger ist nun einer der Haupteinwände, die gegen das Antiforminverfahren vorgebracht werden, und in der Tat haftet es schlecht, wenn nicht besondere Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden; um so schlechter, je höher der Alkaligehalt des Sediments ist. Die Verdünnung der Auflösung vor dem Zentrifugieren — sei es mit Wasser, sei es mit Alkohol — hat daher nicht nur mit Rücksicht auf das spezifische Gewicht einen günstigen Einfluß, sondern wirkt gleichzeitig auch, infolge Herabsetzung des Alkaligehaltes, bis zu einem gewissen Grade der Gefahr der Ablösung entgegen. Außerdem kommt aber nach Schulte dem Alkoholzusatz noch eine besondere Bedeutung dadurch zu, daß er zur Bildung von Alkalialbuminat führt und infolgedessen auch ein innigeres Anhaften des ausgestrichenen Materials bewirkt. Um das störende Alkali gründlich zu beseitigen und so das gute Haften zu gewährleisten, hat Uhlenhuth in seiner ursprünglichen Vorschrift für die Sputumanreicherung vorgeschrieben, daß der beim Zentrifugieren gewonnene Bodensatz mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen werden soll, worauf er durch nochmaliges Zentrifugieren von neuem auszuschleudern ist. Auch hat Uhlenhuth das Ausstreichen des Bodensatzes mit etwas frischem Sputum oder Eiweißwasser empfohlen, um das Haften desselben zu unterstützen; von anderer Seite wurde ferner zu diesem Zwecke die Fixierung des Ausstriches mit Sublimatlösung (Lagrèze 12) oder mit Methylalkohol (Bacmeister 13) angeraten. Für das Auswaschen des Bodensatzes sind neben Uhlenhuth noch manche andere Untersucher eingetreten, so Hüne, Meyer, Krönig, Bornand, Seemann u. a. Zum Teil verlangen sie sogar zweimaliges Waschen. So zweckmäßig nun dieses Auswaschen ist, um das Grundübel, die hohe Alkalität des Bodensatzes, zu beseitigen, so vermehrt es natürlich die Umständlichkeit des Verfahrens außerordentlich, weil dadurch ein mehrfaches Zentrifugieren notwendig wird. Ein Verfahren, was so viel Mühewaltung und Zeitaufwand erfordert, wird aber nie allgemeinen Anklang finden, und so wird auch in der Tat der Anreicherung nach Uhlenhuth immer wieder der Vorwurf der großen Umständlichkeit gemacht. Es wird dabei übersehen, daß in der späteren Vorschrift für die Ausführung der Anreicherung von Schulte, der durch Uhlenhuth zum weiteren Ausbau der Anreicherungsfragen veranlaßt war, auf das Waschen des Sediments völlig verzichtet ist, weil der Alkoholzusatz dieses entbehrlich macht. Es scheint, daß diese neuere Vorschrift noch nicht genügend bekannt ist, da immer wieder auf die Umständlichkeit des Verfahrens hingewiesen wird; so heben auch Ditthorn und Schultz in ihrer Arbeit ausdrücklich als Nachteil der Antiforminmethode „das mehrmals nötige Waschen und Zentrifugieren des infektiösen Materials" hervor.

Das Waschen kann also unterbleiben, aber selbst wenn man, wie ich, auch noch auf den Alkoholzusatz verzichtet, so läßt sich dennoch

ein gutes Haften des Sediments erreichen; man muß nur Sorge dafür tragen, das überschüssige Antiformin aus dem Bodensatz gewissermaßen durch Trockenlegung desselben zu beseitigen. In dem Bestreben, das Verfahren möglichst zu vereinfachen und zu verbilligen, sowie die Bazillen so weitgehend wie möglich einzuengen, habe ich die folgende Technik erprobt, die sich mir seit nun bereits ca. 8 Jahren bei Tausenden von Sputumuntersuchungen durchaus bewährt hat, auch für das Haften der Ausstriche. Da diese Arbeitsweise anderwärts anscheinend nicht geübt wird, sei sie bei dieser Gelegenheit empfohlen (die einleitende Behandlung des Sputums entspricht übrigens der Vorschrift von Schulte): Zunächst werden von dem Sputum, falls es sich in einem wässerigen und einen eiterig-schleimigen Teil scheidet, die wässerigen Bestandteile so weit als möglich beseitigt, damit nur der eiterige resp. schleimige Rest zur Verarbeitung kommt. Von diesem wird angefertigt: 1) ein direkter Ausstrich: ein eiteriges Teilchen wird auf dem einen Ende des Objektträgers auf kleinem Raume in nicht allzu dünner Schicht ausgestrichen, so daß es nur eine Fläche von ca. 2 Quadratzentimetern bedeckt. 2) Zwecks Homogenisierung wird 1 Teil Sputum mit 2 Teilen 50-proz. Antiformin versetzt; wenn das Sputum im ganzen dünnwässerig ist, genügt 1 Teil Antiformin zu 1 Teil Sputum. 3) Das Gemisch ist während 10—30 Minuten wiederholt umzuschütteln, wobei rasche Lösung eintritt. 4) Die Auflösung wird mit der gleichen bis doppelten Menge destillierten Wassers verdünnt und nach gleichmäßiger Mischung in ein durch trockene Hitze sterilisiertes Zentrifugenglas gefüllt. 5) Zentrifugieren $^1/_2$—1 Stunde lang (erforderliche Tourenzahl etwa 2000). 6) Restloses Abgießen der überstehenden Flüssigkeit, wobei das Gläschen zunächst nicht im geringsten wieder aufgerichtet werden darf, vielmehr in steiler Haltung mit der Oeffnung nach unten verbleiben muß, um so unmittelbar auf eine aufsaugende Unterlage (z. B. Zellstoff oder Watte) senkrecht oder nahezu senkrecht für 5—10 Minuten aufgestellt zu werden. 7) Sorgfältiges Zusammenkratzen des Bodensatzes mit der Oese von allen Seiten der Gläschenkuppe und Uebertragen desselben auf den bereits zu Anfang mit dem direkten Ausstrich versehenen Objektträger in folgender Weise: Auf 2—4 kleine, nebeneinander liegende Stellen der Objektträgermitte wird von dem Sediment je eine kleine Oese aufgetragen und in nicht zu dünner Schicht auf einen Raum von nur wenigen Millimetern Durchmesser verteilt, falls das Tröpfchen ohne weitere Ausbreitung etwa zu undurchsichtig ist. Es empfiehlt sich, die kleinen Ausstriche in verschiedener Dichtigkeit herzustellen. Neben diesen außerhalb des direkten Ausstriches gelegenen Stellen werden noch innerhalb jenes Ausstriches, der inzwischen eingetrocknet ist, etwa 2 Oesen in der gleichen Weise auf ganz kleinem Raum verteilt, am besten ein- für allemal an ganz bestimmten Stellen, z. B. an den 2 Endpolen des direkten Ausstriches. 8) Trocknen hoch über der Flamme, Fixieren und Färben, vorsichtig Spülen! 9) Nach Abspülen die Präparatseite nicht mit Fließpapier Abtrocknen, sondern durch warme Luft trocken werden lassen.

Zur Begründung dieses Vorgehens sei folgendes bemerkt: Wenn man nach dem Zentrifugieren die überstehende Flüssigkeit von dem Bodensatz abgießt und nun, wie es wohl allgemein geschieht, das Zentrifugengläschen gleich wieder aufrichtet, so ist stets schon nach wenigen Sekunden so viel von der noch an den Glaswänden haftenden Flüssigkeit zurückgeflossen, daß der Bodensatz von einigen Tropfen derselben überdeckt wird. Entnimmt man nun demselben mit der Oese das Material

zum Ausstreichen, so entsteht während der Entnahme nicht nur eine beträchtliche Verdünnung des Sediments durch überschüssige, und zwar mehr oder weniger bazillenfreie, Flüssigkeit, sondern zudem überträgt man auch noch unnötig viel von dem stark alkalihaltigen Medium mit auf den Objektträger, wodurch das Haften des Materials in Frage gestellt wird. Durch das gründliche Ablaufenlassen der Flüssigkeit jedoch wird der nachteilige Antiforminüberschuß beseitigt und das Sediment ziemlich trockengelegt, so daß sich beim Sammeln desselben eben nur so viel Flüssigkeit bildet, wie zum Ausstreichen erforderlich ist. Meist ist die Sedimentmenge nur sehr gering, zuweilen kaum sichtbar. Das Zusammenkratzen von den Wandungen der Gläschenkuppe muß daher mit Sorgfalt geschehen, dabei entsteht ein trüber Tropfen oder eine kleine Menge eines dünnbreiigen Niederschlages, den man durch wiederholtes Einbringen einer Oese ziemlich restlos auf einen Objektträger übertragen kann. Die Oese muß bei der Geringfügigkeit des Sediments übrigens für viele Fälle sehr klein sein, um das Material bis zum letzten Rest gut aufzunehmen. Die geringe Menge des sich bildenden Bodensatzes ist, wie weiter oben schon betont, gerade erwünscht, denn je kleiner seine Menge ist und je weniger er fremden Ballast enthält, desto vollkommener muß — einwandfreies Zentrifugieren vorausgesetzt — die Einengung der eventuell vorhandenen Bazillen sein. Oefters allerdings entsteht auch ein immerhin so reichliches Sediment — häufig durch allerhand Beimengungen des Sputums, namentlich Speisereste, bedingt — daß nur ein Teil desselben verarbeitet werden kann. Machen sich übrigens solche unlösliche, störenden Beimengungen in der Sputumauflösung besonders bemerklich, so ist es zweckmäßig, sie vor dem Zentrifugieren zu beseitigen, indem man die Auflösung durch ein Milchwattefilter gießt, welches alle gröberen Verunreinigungen zurückhält.

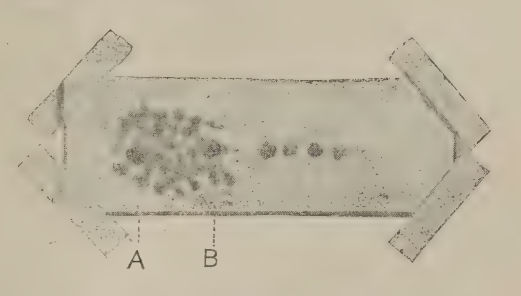


Fig. 1. Links direkter Sputumausstrich. Rechts davon 4 Oesen Zentrifugat der Anreicherung. Innerhalb des eingetrockneten Sputumausstriches — bei A und B — gleichfalls je 1 Oese Anreicherung.

Das durch Ablaufenlassen vom Antiforminüberschuß befreite Material haftet, wie oben bereits erwähnt, fast immer ohne weiteres gut auf dem Objektträger, wenn bei der Wasserspülung nur ein wenig Vorsicht gebraucht wird. Um aber auf alle Fälle gesichert zu sein, trage ich, wie beschrieben, stets etwas Sediment auch innerhalb des vor der Anreicherung angefertigten direkten Sputumausstriches auf, wodurch sicheres Haften gewährleistet ist. Man hat dann also auf einem Objektträger vereinigt, wie Fig. 1 zeigt, einen direkten Sputumausstrich und zugleich innerhalb und außerhalb desselben, voneinander getrennt, einige in einer Reihe angeordnete, dichte und weniger dichte, auf möglichst geringen Umfang beschränkte Ausstriche des durch Anreicherung gewonnenen Sediments, welches auf diese Weise oft in seiner Gesamtheit untergebracht ist. Es empfiehlt sich, für die Anordnung der verschiedenen Stellen, an welchen man das Anreicherungsmaterial aufträgt, sich eine bestimmte Regel anzugewöhnen, weil der Niederschlag, besonders innerhalb des Sputumausstriches, nach der Färbung öfters nur sehr zart

erscheint und für das bloße Auge schwer sichtbar ist. Kennt man aber die Stellen des Ausstriches, so weiß man immer sofort, wo man mikroskopisch die Anreicherung zu suchen hat; nach meinem Vorschlag z. B. ist sie in den 2 Endpolen des direkten Ausstriches zu finden.

Das geschilderte Vorgehen hat die folgenden Vorteile: 1) Dem Ablösen des Materials ist, obwohl es höchstens ausnahmsweise vorkommt, vorgebeugt; denn sollte sich wirklich ein Ausstrich loslösen, so bleiben immer noch die anderen, von ihm getrennt angelegten übrig. Niemals aber wird die innerhalb des Sputumausstriches untergebrachte Anreicherung verloren gehen. 2) Durch die Verteilung des Sediments auf eine nur kleine Fläche wird die höchstmögliche Einengung der Tuberkelbazillen erreicht. Man wird sie also nicht nur in besonders großer Anzahl auf das Gesichtsfeld berechnet antreffen und daher besonders leicht auffinden, sondern man ist auch in der Lage, ohne allzu großen Zeitaufwand die ganze Fläche der verschiedenen Ausstriche zu durchmustern, da sie ja nur einige Millimeter Durchmesser haben. 3) Man hat stets den Vergleich zwischen direktem Sputumausstrich und Anreicherung und damit die beste Kontrolle über den Erfolg derselben.

Diese Kontrolle habe ich nun seit Jahren geübt, denn ich habe bei den Sputumuntersuchungen von vornherein fast ausnahmslos die Anreicherung mitherangezogen, also auch bei den sich als positiv erweisenden Proben. Einerseits war dies die einzige Möglichkeit, ein Urteil über den Wert der Anreicherung zu erlangen, andererseits lag es bei der Art des mir durch die Hände gehenden Materials nahe, in dieser Weise zu verfahren; denn die zur Untersuchung eingehenden Sputumproben ergeben bei weitem in der Mehrzahl der Fälle einen negativen Befund, so daß die Anreicherung meistens doch angeschlossen werden müßte. Man spart also unter solchen Umständen Zeit, Arbeit und Farbstoffe, wenn man die Untersuchung des direkten Ausstriches mit der Anreicherung in der beschriebenen Weise vereinigt. Vor allem brachte dies aber den Vorteil mit sich, daß ich stets den Vergleich zwischen direktem Ausstrich und Anreicherung vor Augen hatte, so daß ich sehr ausgiebige Erfahrungen sammeln konnte, die sich auf Tausende von Sputumuntersuchungen gründen. So glaube ich wohl, ein Urteil darüber abgeben zu können, was durch die Anreicherung erreicht werden muß. Trotz der mannigfachen Literatur über diesen Gegenstand, scheint es nicht überflüssig, dies noch einmal zur Sprache zu bringen.

Es läßt sich darüber im allgemeinen folgendes sagen: Wenn alle Voraussetzungen für die Anreicherung, wie oben erörtert, richtig erfüllt sind, dünnflüssige Homogenisierung, genügende Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, gutes Zentrifugieren, Sorge für Haften des Sedimentausstriches und zweckmäßige Ausführung desselben sowie kräftige Färbung der Tuberkelbazillen, — worüber weiter unten noch zu sprechen ist — dann muß das Ergebnis unbedingt ein ganz anderes sein, als dasjenige, über welches Ditthorn und Schultz, Engelsmann und K. Brauer in ihren eingangs erwähnten Arbeiten berichten. Der Gegensatz zwischen den vor Jahren nach Bekanntwerden des Antiforminverfahrens von den verschiedensten Seiten gemachten Mitteilungen und diesen neuesten Zahlen ist ein so gewaltiger, daß er schwer verständlich ist. Auf der einen Seite die überaus günstigen Erfahrungen über welche Schulte (10), K. Meyer (14), Muttray (15), Hobbel (16), Reicher, Roepke (17), Polugorodnik (18), Thilenius (19), Hüne (20), Lagrèze, Bornand (21), v. Scheven (22) und noch manche andere berichten, Versuchsreihen, in welchen nach dem gewöhnlichen Verfahren als negativ befundene

Sputumproben durch Anreicherung beispielsweise noch in 14 Proz., 27,7 Proz., 34 Proz., 34,23 Proz., 35 Proz. als positiv erwiesen wurden, resp. in welchen sich eine Steigerung der positiven Befunde von 46,1 Proz. auf 73,6 Proz. ergab; auf der anderen Seite in völligem Gegensatz dazu die Angaben von Ditthorn und Schultz, Engelsmann und K. Brauer. Erstere fanden in ca. 17 Proz. der untersuchten Sputa nach der Antiforminanreicherung weniger Bazillen als im direkten Ausstrich und in ebenfalls ca. 17 Proz. bei beiden Verfahren die gleiche Anzahl. Engelsmann erhielt gar von positiven Sputumproben in 13 Proz. ein negatives Untersuchungsergebnis bei Anwendung der Antiforminanreicherung, wobei er überdies darauf hinweist, daß die Bazillen in diesen Fällen nicht etwa sehr spärlich, sondern in 40 Proz., in einer anderen Versuchsreihe sogar in 50 Proz. der direkten Ausstriche „mäßig reichlich bis zahlreich“ vorhanden waren. Des weiteren hebt er hervor, daß bei 2 verschiedenen Serien positiver Sputa „im direkten Ausstrich viele, nach Anreicherung wenige Bazillen in 13 Proz., resp. 24,4 Proz. (!) gefunden wurden, gleich viele Bazillen im direkten Ausstrich und nach Anreicherung in 62 Proz., in der anderen Versuchsserie in 46,6 Proz. zu finden waren und daß nur in der Minderzahl der untersuchten Proben die Anreicherung mehr Bazillen ergab als das direkte Ausstrichpräparat. Und auch K. Brauer hatte unter seinen „im Originalausstrich positiven“ Sputumproben 10,76 Proz. nach dem Antiforminverfahren negative Befunde[1]).



Fig. 2. Mitten durch das Gesichtsfeld läuft der Rand eines innerhalb des direkten Sputumausstriches aufgetragenen Tröpfchens der Anreicherung. Im direkten Ausstrich — untere Hälfte des Gesichtsfeldes — nur vereinzelte Tuberkelbazillen, in der Anreicherung — obere Hälfte des Gesichtsfeldes — massenhafte Bazillen.

Demgegenüber ist zu betonen, daß ein für Anreicherungszwecke empfohlenes Verfahren, das so schlechte Ergebnisse liefern würde, allerdings nimmermehr verdiente, beibehalten zu werden; denn es ist eben keine „Anreicherung“, wenn durch das Verfahren nicht mehr Bazillen aufgefunden werden, als im gewöhnlichen Ausstrichpräparat, oder wenn gar die „Anreicherung“ versagt, wenn jenes einen positiven Befund ergeben hat. In Wirklichkeit aber hat sicherlich für die richtig ausgeführte Antiforminanreicherung grundsätzlich folgendes zu gelten: 1) Es gelingt häufig, mit Hilfe der Anreicherung, Bazillen im Sputum und anderen

1) In seiner nachträglich zu meiner Kenntnis gelangten, später erschienenen Veröffentlichung (24) (vgl. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 81. 1918. S. 359) gibt B. in der ersten Untersuchungsreihe sogar eine noch höhere Zahl negativer Anreicherungsbefunde an, wo der direkte Ausstrich ein positives Ergebnis hatte.

eiterigen Ausscheidungen nachzuweisen, wenn die gewöhnliche mikroskopische Untersuchung ein negatives Ergebnis hatte. 2) Niemals ergibt die Anreicherung einen negativen Befund, wenn das direkte Ausstrichpräparat positiv ist. 3) Meistens ist nach Anreicherung die Zahl der im mikroskopischen Gesichtsfelde auffindbaren Tuberkelbazillen um das Vielfache größer als diejenige des gewöhnlichen Ausstrichpräparates, wie aus Fig. 2 ersichtlich ist. Nur sehr selten sind im direkten Ausstrich ebenso viele Bazillen anzutreffen wie in der Anreicherung, ganz ausnahmsweise selbst einmal mehr.

Zu Punkt 1—3 ist im einzelnen noch zu bemerken, daß der Prozentsatz der ausschließlich nach Anreicherung positiven Befunde sicherlich außerordentlich verschieden sein kann, vor allem in Abhängigkeit von der Herkunft des untersuchten Materials, daß also hier große Unterschiede in den Angaben verschiedener Untersucher, wenn sie auch die gleiche Arbeitsweise angewendet haben, sich sehr wohl erklären lassen. Der eine mag z. B. nur 2 Proz. der negativen Ergebnisse noch in positive umwandeln, der andere 35 Proz. Eine sehr wesentliche Rolle spielt dabei zwar auch die Sorgfalt, mit welcher das direkte Ausstrichpräparat angefertigt und durchsucht wird; der eine wird eher geneigt sein, es für negativ zu erklären als der andere und hat dann prozentual eine größere Steigerung der positiven Befunde durch Anreicherung als jener. Vor allem aber sind die großen Unterschiede in den Befunden wohl begründet durch die verschiedene Art des Materials; denn es ist etwas ganz anderes, ob dieses Lungenheilstätten, also sicheren Fällen von Tuberkulose entstammt, und ob angesammelte Tagesmengen untersucht werden, oder ob es auf Veranlassung von praktischen Aerzten eingeschickt wird, vielfach nur in kleinsten Mengen und vielleicht nur zur Beruhigung der gar nicht tuberkulös Erkrankten; häufig auch in sehr unzweckmäßiger Beschaffenheit, worauf Engelsmann mit Recht aufmerksam macht.

Wenn E. übrigens dem direkten Ausstrich eine große Bedeutung beimißt und sich gegen die Ueberschätzung der Anreicherung wendet, so muß ich ihm in dieser Hinsicht durchaus beipflichten, denn tatsächlich läßt sich bei geeigneter Auswahl der verdächtigen Sputumteilchen und sehr sorgfältiger Untersuchung, die freilich oft beträchtliche Geduld und viel Zeitaufwand erfordert, meist auch ohne Anreicherung der Bazillennachweis führen. Infolgedessen liegt der Wert der Anreicherung nach meinen Beobachtungen nicht eigentlich darin, daß sie das Auffinden der Bazillen in vielen Fällen überhaupt erst *ermöglicht*, sondern daß sie es, dank der Einengung, nur außerordentlich *erleichtert*. Wenn in dieser Hinsicht die Meinungen über die Leistungsfähigkeit der Anreicherung weit auseinandergehen und die Ueberlegenheit der Anreicherung dem direkten Bazillennachweis gegenüber vielleicht vielfach zu hoch eingeschätzt wird, so spielt dabei sicher auch die *angewandte Technik* eine bedeutende Rolle. Bei der allgemein üblichen Art, etwas Sputum zwischen 2 Objektträgern zu verreiben, so daß es fast über deren ganze Fläche in zarter Schicht verteilt ist, werden die etwa vorhandenen Bazillen über einen so großen Raum verstreut, daß sie gar nicht aufgefunden werden, wenn sie nur in vereinzelten Exemplaren vorhanden sind, so daß dann allerdings nur die Anreicherung erfolgreich ist. Demgegenüber verfährt Engelsmann offenbar in der Art, wie ich selbst, indem er die eiterigen Teilchen des Sputums „auf einem begrenzten Raume“ des Objektträgers — später spricht er von einer „zehnpfennigstückgroßen Fläche“ — ausstreicht. Hier sind dann auch spär-

liche Bazillen ohne zu große Schwierigkeiten aufzufinden. Man muß dieses Vorgehen aber auch auf die Anreicherung übertragen, um zu Gesicht zu bekommen, was sie leistet; denn verfährt man so, wie es wohl gewöhnlich geschieht, daß man nach Zentrifugieren und Abgießen das durch zurücklaufende Antiforminflüssigkeit beträchtlich verdünnte und vermehrte Sediment auf einer großen Fläche ausstreicht, um es einigermaßen unterzubringen, so wird durch die hochgradige Verzettelung des Materials die durch die Anreicherung erreichte Einengung wieder illusorisch gemacht, denn unter diesen Umständen werden vereinzelte Bazillen nicht aufgefunden. Das gleiche gilt, wenn durch Anwendung von Fällungsmitteln die Menge des entstehenden Bodensatzes derartig vergrößert wird, daß man „mehrere Objektträger brauchen würde", um alles Material unterzubringen, und daß „man dann auf einer so großen Fläche suchen müßte", wie Engelsmann im Hinblick auf das Verfahren nach Ditthorn und Schultz bemerkt.

Viele negative Befunde trotz Vorhandenseins spärlicher Tuberkelbazillen sowohl bei der Anreicherung wie im direkten Ausstrichpräparat beruhen gewiß auch auf ungenügender Färbung der Bazillen. M. E. muß man, um diese sicher und leicht erkennbar zu machen, die von Krönig (23) geforderte maximale Färbung anwenden, die erreicht wird durch mehrmaliges Aufkochen und mehrere Minuten langes Einwirkenlassen der konzentrierten Karbolfuchsinlösung. Bei der mikroskopischen Betrachtung von Tuberkelbazillen enthaltenden Präparaten kann man sich außerordentlich häufig davon überzeugen, daß es nicht nur zwischen deutlich gefärbten Bazillen manche Individuen gibt, welche sich sehr schlecht färben, sondern daß man auch Stämmen begegnet, welche durchweg die Farbe nur schwer annehmen. Die unter diese Kategorie fallenden Bazillen werden aber bei dem meist üblichen Färbeverfahren, das sich auf flüchtige Erwärmung und kurze Einwirkung des Farbstoffes beschränkt, kaum erkennbar gefärbt, und entgehen infolgedessen der Beobachtung. Nur durch die maximale Färbung werden sie deutlich, wenn auch nur blaßrot, dargestellt, während die gut färbbaren Bazillen durch sie eine intensiv leuchtend rote bis schwarzrote Färbung erlangen. Dies ist von großem Wert, denn solche dunkel gefärbten Bazillen leuchten, selbst wenn sie von dichten Niederschlägen umhüllt sind, wie es gerade in Anreicherungen häufig der Fall ist, oder wenn sie zwischen stark gefärbten Zellen versteckt liegen, noch immer so deutlich hervor, daß sie der Beobachtung nicht entgehen. Deshalb ist es auch bei der maximalen Färbung nicht nötig, die Ausstriche besonders zart zu machen, und man hat es in der Hand, das bazillenhaltige Material auf kleinem Raume auszustreichen, wodurch die Aussichten des Bazillennachweises erheblich gewinnen.

Bei derartigem Vorgehen wird man daher fast immer auch ohne Anreicherung in geeigneten Sputumproben Bazillen nachweisen können, nicht selten freilich nur bei peinlich genauer Untersuchung. Daß man aber, wie Engelsmann sagt, durch Anreicherung „meistens keine Bazillen" findet", wenn man bei spärlichem Vorhandensein derselben vorher die verdächtigen Teile aus dem Sputum für das Ausstrichpräparat herausgenommen hat, ist zwar theoretisch möglich, in Wirklichkeit habe ich es aber noch nie beobachtet. Offenbar kommt es eben kaum jemals vor, daß durch die Herausnahme einiger verdächtiger Eiterteilchen aus dem Sputum die Bazillen so restlos beseitigt werden, daß sie sich nicht mehr durch eine einwandfrei ausgeführte Anreicherung nachweisen ließen. Selbst daß in solchen Fällen die Bazillen in der Anreicherung in ge-

ringerer Zahl vorhanden wären, wie im direkten Ausstrich, gehört zu den ganz seltenen Ausnahmen. Deshalb würde mir dieses, fast nie beobachtete Vorkommnis immer zunächst die Vermutung nahelegen, daß die Ausreicherung in unvollkommener Weise ausgeführt worden ist; das gleiche würde ich auch annehmen, wenn nicht regelmäßig — abgesehen von einzelnen Ausnahmen — bei Anreicherung eine deutliche Vermehrung der Bazillenzahl im Gesichtsfeld festzustellen wäre im Vergleich mit dem gewöhnlichen Ausstrichpräparat. Gerade die Erfahrungen des Krieges haben mir gezeigt, wie der Erfolg der Anreicherung von ihrer richtigen Ausführung abhängt. Die Kriegszeit brachte es erklärlicherweise mit sich, daß bei der ungeheuren Menge der zu erledigenden Untersuchungen, bei der Verwendung ungeschulter Hilfskräfte und dem häufigen Wechsel derselben nicht immer alles auf das vollkommenste ausgeführt wurde. So fiel es auch zeitweise auf, daß das Ergebnis der Anreicherung öfters nicht wesentlich besser war, als das des direkten Ausstriches. Als ich nach der Ursache forschte, zeigte es sich, daß das von mir geforderte gründliche Ablaufenlassen der Antiforminflüssigkeit vom ausgeschleuderten Bodensatz unterblieben war. Nachdem dieser Mangel abgestellt war, wurden die Ergebnisse wieder befriedigend.

Nach diesen grundsätzlichen Bemerkungen über den Nachweis der Tuberkelbazillen durch Anreicherungsverfahren soll nur noch mit wenigen Worten auf die besonderen Vorschläge von Ditthorn und Schultz sowie von Brauer eingegangen werden. Infolge der Kriegsverhältnisse war eine genauere Nachprüfung bisher nicht möglich, sie ist jedoch eingeleitet. Vorläufig wurde nur eine Anzahl Stichproben vorgenommen, auf Grund deren ein abschließendes Urteil natürlich noch nicht abgegeben werden kann. Beiden Verfahren gemeinsam ist die Benutzung von Fällungsmitteln, welche beim Zentrifugieren die in der Sputumauflösung schwebenden Bazillen mit zu Boden reißen oder beim natürlichen Niedersinken sich mit ihnen beladen, eventuell — bei Ausgießen der Flüssigkeit auf ein Filter — die Bazillen auf dem Filter absetzen. Ditthorn und Schultz erreichen die Fällung durch Zusatz von Eisenoxychloridlösung zu der mit Hilfe von Kalilauge gewonnenen Sputumauflösung, K. Brauer durch die Wechselwirkung zwischen dem als Lösungsmittel verwendeten Ammoniak und einer 10-proz. Lösung von Aluminiumsulfat. Beide Verfahren verzichten also auf das Antiformin als Lösungsmittel und greifen auf die alten Mittel zurück; allerdings bemerken D. und Sch., daß man sich auch des Antiformins an Stelle der Kalilauge mit Vorteil bedienen kann.

Versucht man, Sputa von zäher Konsistenz auf die in den beiden Arbeiten vorgeschriebene Weise mit Hilfe von Kalilauge oder Ammoniak zur Auflösung zu bringen, so wird man sich sehr bald davon überzeugen, daß dies höchstens ganz mangelhaft gelingt, auch bei Einstellen der Gläser in den Thermostaten bei 50°, und selbst wenn man diese Wärme viel länger als die vorgeschriebene Frist von 15—20 Minuten einwirken läßt, während die gleichen Sputa nach Antiforminzusatz innerhalb weniger Minuten eine dünnflüssige Auflösung ergeben. In diesem schlechten Lösungsvermögen ist ein wesentlicher Mangel gegenüber dem Antiforminverfahren zu erblicken, denn, wie eingangs bereits des näheren erörtert, ist die möglichst vollkommene und dünnflüssige Auflösung des Sputums die erste Voraussetzung eines sicheren Ergebnisses der Anreicherung.

Was weiter die Anwendung der Fällungsmittel anlangt, so ist zunächst daran zu erinnern, daß auch Uhlenhuth und seine Mit-

arbeiter bei Ausarbeitung des Antiforminverfahrens die Ausfällung der Bazillen mit verschiedenen Mitteln versucht haben. Verwendet wurden insbesondere Bleizuckerlösung, Eisenchlorid und Aufschwemmungen von Kieselgur. Die Ergebnisse waren nicht ungünstig, jedoch auch nicht voll befriedigend, da das Sediment zu voluminös wurde und die Bazillen zum Teil verdeckte; daher wurden die Versuche bald wieder aufgegeben. Daß die bei Anwendung von Fällungsmitteln entstehende, sehr beträchtliche Vermehrung des Sediments den Grad der Einengung, welche durch die Anreicherung zu erzielen ist, beeinträchtigt, habe ich schon oben betont. Theoretisch ist jedenfalls zu erwarten, daß bei gleichem Gehalt an Bazillen ein sehr voluminöses Sediment weniger Bazillen im Gesichtsfeld aufweisen muß als ein weniger voluminöses. In der Tat fand ich bei meinen bisherigen Versuchen mit der Eisenoxychloridfällung nach Ditthorn und Schultz diese Erwartung bestätigt. Wenn man eine mit Antiformin erzielte Sputumauflösung in 2 Portionen teilt, von denen nur die eine nach Vorschrift mit Eisenoxychloridlösung behandelt wird, und wenn man nun von jedem Teil genau abgemessene gleiche Mengen gleichzeitig und in der gleichen Zentrifuge ausschleudert, so erhält man — wie zu erwarten — in dem Glas ohne Eisenzusatz ein nur ganz geringes, in dem anderen ein um das Vielfache größeres Sediment, und in dem letzteren finden sich erklärlicherweise mikroskopisch die Bazillen meist nicht so zahlreich im Gesichtsfeld wie im ersten. Für das Brauersche Verfahren scheint allerdings diese Beobachtung nicht in dem Maße zu gelten, vorausgesetzt, daß man mit Chloroformalkohol durchschüttelt und zentrifugiert und daß das mit Ammoniak behandelte Sputum dünnflüssig genug geworden ist; denn unter diesen Bedingungen tritt anscheinend eine Aussonderung der Tuberkelbazillen aus dem voluminösen Sediment in wirklich erstaunlicher Weise ein. Nur fehlt es leider häufig an der notwendigen Voraussetzung für ein gutes Ergebnis, nämlich an der hinreichenden Verflüssigung des Sputums durch die Ammoniakbehandlung. Sehr zahlreiche Sputa behalten selbst nach lange fortgesetzter Behandlung im warmen Wasserbade eine zähschleimige Konsistenz, und aus ihnen läßt sich ein brauchbares Sediment durch Zentrifugieren überhaupt nicht gewinnen, auch nicht, wenn dies über 1 Stunde ausgedehnt wird. Die Ergebnisse nach dem Brauerschen Verfahren müssen daher sehr ungleichmäßig ausfallen, und oft wird sich eine „Anreicherung“ gar nicht erzielen lassen. Die behauptete Verbesserung der Anreicherungsbefunde gegenüber dem Antiforminverfahren kann ich also vorläufig nicht bestätigen. Dagegen sprechen auch schon die von Ditthorn und Schultz, Engelsmann und Brauer mitgeteilten eigenen Ergebnisse, aus denen hervorgeht, daß sie verhältnismäßig häufig auch mit ihrer Fällungsmethode einen negativen Befund hatten, wo der direkte Sputumausstrich positiv war. Dann kann aber von einer Verbesserung wohl kaum die Rede sein, denn dieses Vorkommnis habe ich bei Anwendung des Antiforminverfahrens nie gesehen.

Eine andere Frage ist es, ob die angegebenen Fällungsmethoden nicht doch so gestaltet werden können, daß sie stets Gutes leisten, und ob sie dann nicht zum mindesten für bestimmte Zwecke, namentlich für Untersucher, die ohne Zentrifuge arbeiten müssen, oder denen nur eine Handzentrifuge zur Verfügung steht, sehr brauchbar sind. Die gute Verwendbarkeit gerade für solche Fälle wird ja auch von den Autoren hervorgehoben. In dieser Hinsicht habe ich nun bei meinen bisherigen Versuchen einen günstigen Eindruck gehabt. Für die gedachten Fälle scheint mir jedoch das von Ditthorn und Schultz empfohlene

Abfiltrieren nicht besonders zweckmäßig. Erstens wird dabei der Niederschlag auf eine zu große Fläche abgesetzt, zweitens werden noch mehr Geräte beschmutzt und mit infektiösem Material beladen, als schon ohnedies gebraucht werden, drittens gibt es Sputa, deren Auflösung ganz außerordentlich schwer durch das Filter läuft, so daß viele Stunden dazu erforderlich sind. Mit der von D. und Sch. empfohlenen Verwendung einer Wasserstrahlpumpe tritt aber wieder ein Apparat hinzu, der nur besser eingerichteten Untersuchungsanstalten zur Verfügung steht. Nun liegt jedoch der Gedanke sehr nahe, daß sich der feinflockige Eisenniederschlag der Sputumauflösung genau wie z. B. die zelligen Bestandteile und ausgefallenen Salze des Urins in kürzester Zeit restlos auszentrifugieren lassen müssen. Die dahin gehenden Versuche, wobei ich von jeder Sputumauflösung immer genau abgemessene gleiche Mengen auf 2 Zentrifugengläschen verteilte, von denen das eine $^1/_2$ Stunde, das andere nur 3 Minuten zentrifugiert wurde — bei einer Umdrehungszahl von ca. 1600 —, bestätigten dies vollauf. Da nun die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß das in 3 Minuten gewonnene Zentrifugat dem in 30—45 Minuten gewonnenen in seinem Bazillengehalt nicht nachstand, zudem aber meist ein besseres Ergebnis lieferte als der Filterrückstand, so scheint mir das kurze Zentrifugieren aus mehrfachen Gründen den Vorzug vor dem Abfiltrieren zu verdienen. Jeder praktische Arzt, der sich überhaupt auf mikroskopische Untersuchungen einläßt, und jede noch so einfach ausgestattete Untersuchungsstelle kann sich, ja muß sich aber doch eine gute Handzentrifuge beschaffen, und mit Hilfe einer solchen läßt sich also, wenn sie z. B. 4 Gehänge hat, in Zeit von wenigen Minuten die gesamte durch die Eisenoxychloridfällung entstandene Ausflockung aus 4 Sputumlösungen gewinnen.

Für weniger erfahrene und weniger sorgfältig zu Werke gehende Untersucher, wie sie z. B. während der jetzigen Kriegsverhältnisse mancherorts Verwendung finden müssen, mit denen man aber wohl auch für die Zukunft rechnen muß, da mit der Zunahme der Fürsorgestellen auch immer mehr Massenuntersuchungen erforderlich werden, tritt als ein weiterer Vorzug der Fällungsmethoden hinzu, daß das Sediment meist ohne weiteres gut haftet, stets sehr deutlich sichtbar und infolgedessen sofort mikroskopisch auf das leichteste auffindbar ist, sowie daß sich die Tuberkelbazillen bei guter Färbung sehr deutlich von den gelben Eisenschollen oder — bei dem Brauerschen Verfahren — von dem blaßblauen Untergrund abheben und nicht leicht zu übersehen sind. Schmitz und Brauer (24) bestreiten freilich die gute Sichtbarkeit der durch die Eisenfällung gewonnenen Bazillen und klagen über die „erhebliche Anstrengung der Augen des Untersuchenden“ durch das Eisenverfahren nach Ditthorn und Schultz. Ich selbst habe bei guter Färbung diese ungünstige Wahrnehmung nie gemacht, wahrscheinlich, weil stets auf die „maximale Färbung“ der Bazillen Wert gelegt wurde. Ist diese erreicht, dann heben sich die Bazillen als tief dunkelrote Körper von den hellgelblichbräunlichen Eisenschollen sehr deutlich ab.

Ein Wert ist also den Fällungsverfahren wohl zuzusprechen, auch lassen sie sich wahrscheinlich noch weiter vervollkommnen; für den Erfolg mit dem Brauerschen Verfahren ist diese Vervollkommnung wegen der schlechten Auflösung, welche die meisten Sputa ergeben, unbedingte Voraussetzung, wie auch die Methode von Ditthorn und Schultz erst dann Gutes leistet, wenn das Antiformin als Lösungsmittel herangezogen wird. Ob sich durch die Fällungsmethoden das Gleiche erreichen läßt, wie durch das Antiforminverfahren nach Uhlenhuth,

muß vorläufig noch unentschieden bleiben. Ein abschließendes Urteil hierüber ist erst nach umfangreicheren Nachprüfungen möglich. Daß sie aus dem Grunde den Vorzug vor der Antiforminanreicherung verdienten, weil sie nicht so „beträchtliche Arbeit und entsprechend viel Zeit“ erforderten wie das „umständliche Antiforminverfahren“, trifft nicht zu, oder nur dann, wenn man noch nach der ursprünglichen Vorschrift arbeitet. Im Gegenteil nimmt das Verfahren bei Befolgung der sehr vereinfachten Vorschrift von Schulte weniger Arbeit und Zeit in Anspruch als die Fällungsmethoden. — Man verfahre also nach der Schulteschen Vorschrift. Da diese noch nicht genügend bekannt zu sein scheint, möge sie hier anschließend Platz finden: 1 Teil Sputum wird mit 2 Teilen 50-proz. Antiformin versetzt, welches man unter öfterem Umschütteln 10—30 Minuten einwirken läßt. Zu der entstandenen Auflösung wird die gleiche Menge Brennspiritus hinzugefügt. Mischen und $^1/_2$—1 Stunde Zentrifugieren. Hierauf Abgießen der klaren Flüssigkeit und Ausstreichen des Bodensatzes auf Deckgläschen. Antrocknen des Bodensatzes hoch über einer Flamme; Fixieren, Färben. — Oder man befolge meine oben gegebene Anweisung mit Ausschaltung des Alkohols. Sorgfalt beim Anfertigen der Ausstriche und beim Mikroskopieren ist allerdings für den guten Erfolg erforderlich. Dieser muß darin zum Ausdruck kommen, daß in der Regel die Zahl der im Gesichtsfeld auffindbaren Bazillen in der Anreicherung um das Mehrfache größer ist als im direkten Ausstrichpräparat. Ist dies nicht regelmäßig der Fall, so ist anzunehmen, daß irgendein Fehler zugrunde liegt, es sei denn, daß alle verdächtigen Eiterteilchen aus dem Sputum auf das peinlichste für den direkten Ausstrich herausgesucht worden waren.

Nachschrift: Im Laufe dieses Jahres kamen wiederholt schlechte Antiforminsorten zur Ablieferung, die bei einem umfangreichen weißlichen Sediment ein ganz schlechtes Anreicherungsergebnis lieferten. Die mir ziemlich unbegreiflichen negativen Anreicherungsbefunde von Ditthorn und Schultz, Engelsmann, Brauer und Schmitz bei positivem, direkten Ausstrich könnten ja möglicherweise auf Verwendung solch mangelhaften Kriegs-Antiformins beruhen; deshalb glaube ich, auf diesen Umstand noch ausdrücklich hinweisen zu müssen. Meine eigenen Angaben haben nur Giltigkeit für tadelloses Antiformin.

Literaturverzeichnis.

1) Ditthorn u. Schultz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. H. 4.
2) Engelsmann, R., Deutsche med. Wochenschr. 1918. No. 1.
3) Brauer, K., Deutsche med. Wochenschr. 1918. No. 10.
4) Uhlenhuth a) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 42. 1908. S. 62. b) Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1908. No. 7. c) Med. Klinik. 1909. No. 13. d) Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 6. 1909.
5) Biedert, Berlin. klin. Wochenschr. 1886. No. 42/43.
6) Mühlhäuser, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 282.
7) Czaplewski, Zeitschr. f. Tub. u. Heilstättenwesen. Bd. 1. 1900.
8) Sachs-Müke, München. med. Wochenschr. 1906. No. 34 u. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 320.
9) Lange u. Nitsche, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 10.
10) Schulte, Med. Klin. 1910. No. 5.
11) Uhlenhuth u. Xylander, Berlin. klin. Wochenschr. 1908. No. 29 u. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. Bd. 32. 1909. H. 2.
12) Lagrèze, Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 2.
13) Bacmeister, Lehrb. d. Lungenkrankh. 1916.
14) Meyer, K., Tuberkulosis. 1909. No. 2.
15) Muttray, Zeitschr. f. Bahn- u. Bahnkassen-Aerzte. 1910. No. 3 u. 4.
16) Hobbel, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1910. S. 1746.
17) Roepke, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 41 u. 42.

18) Polugorodnik, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 18. 1911. S. 169.
19) Thilenius, Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 1169.
20) Hüne, Hyg. Rundsch. 1908. No. 18 u. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 41.
21) Bornand, [Inaug.-Diss.] Lausanne 1909.
22) von Scheven, Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1617.
23) Krönig, Med. Klin. 1907. No. 24.
24) Schmitz u. Brauer, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 81. 1918. S. 359.

(G.C.)

Die Verwertbarkeit verschiedener chemischer Verbindungen als Stickstoffnahrung für einige pathogene Bakterien.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des k. k. Landwehrspitals und dem Hygienischen Institut der k. k. deutschen Universität in Prag.]

Von k. k. Oberarzt Dr. **Bruno Kisch,** Köln a. Rh.,
derz. Vorstand des Laboratoriums.

1. Literatur und Methodik.

Die Stickstoffaufnahme und der Stickstoffwechsel der niederen Pilze ist seit den ausführlichen Arbeiten von Naegeli[1]) stets ein Gegenstand des größten Interesses und wiederholt auch eingehender wissenschaftlicher Erforschung gewesen.

Zweierlei Motive waren für die diesbezüglichen Untersuchungen meist maßgebend. Entweder galt es, durch Erforschung des Stickstoffwechsels der niederen Pilze ein klareres Verständnis für den der höheren Pflanzen zu gewinnen, was man aus wissenschaftlichen oder praktisch-landwirtschaftlichen Gründen für erstrebenswert hielt, oder es galt, die für die Landwirtschaft so bedeutungsvollen Prozesse der Nitrifikation und Denitrifikation, sowie der Assimilation des Stickstoffgases durch die Bodenbakterien, oder durch symbiontisch lebende Bakterien (Bact. radicicola), zu erforschen.

Naturgemäß haben sich daher für Fragen dieses Forschungsgebietes in erster Reihe Botaniker und Agrikulturchemiker interessiert; viel weniger die Mediziner. Den medizinischen Bakteriologen interessiert die Stoffwechselphysiologie der Bakterien, soweit es sich hierbei nicht um die Produktion spezifischer Gift- oder Angriffsstoffe handelt, meist nur deshalb, weil ihm die Verwertbarkeit oder Unverwertbarkeit chemischer Verbindungen für die Bakterienernährung und die typische Zersetzung gewisser chemischer Verbindungen durch gewisse Bakterienarten die Möglichkeit gibt, auf Differentialnährböden, die derartige Stoffe enthalten, eine bestimmte Bakterienart aus einem Bakteriengemenge zu isolieren und zu agnoszieren.

Leider ist, trotz des berechtigten Vorwurfes, den A. Fischer[2]) in seinen „Vorlesungen über Bakterien" ihr machte, die medizinische Bakteriologie bei der vorherrschenden Verwendung von Peptonagar und Peptongelatine mit Zusatz verschiedener Kohlehydrate als Differentialnährboden für pathogene Bakterien geblieben, und Angaben über die Verwertbarkeit verschiedener Stickstoffquellen als Stickstoffnahrung pathogener Mikroorganismen sind nach wie vor in der medizinisch-bakteriologischen Literatur nur ganz vereinzelt zu finden[3]). Vorschläge, Nähr-

1) Naegeli, C. v., Sitz.-Ber. München. Akad. Juli 1879; ferner: Untersuchungen über niedere Pilze. Leipzig (L. Oldenbourg) 1882.
2) Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. Jena (G. Fischer) 1903.
3) Als diese Arbeit bereits niedergeschrieben war, erschien im Centralbl. f. Bakt.,

böden mit verschiedenen Stickstoffquellen als Differentialnährböden zu verwenden, sind mir, von der Anregung A. Fischers sowie Capaldis und Proskauers (s. weiter unten), die einen Asparaginnährboden zur Differenzierung von Bact. typhi und coli vorschlugen, abgesehen, nicht bekannt. In der Praxis werden derartige Nährböden kaum verwendet [1]).

A. Fischer teilt die Bakterien bekanntlich, je nach ihrem Vermögen verschiedene Stickstoffquellen zur Stickstoffnahrung benützen zu können, in 7 Gruppen ein: 1) In paratrophe. Diese verlangen ein Nährsubstrat von der Zusammensetzung der Säfte desjenigen Körpers, der ihnen als Wirt dient. 2) Peptonbakterien. Ihnen muß der Stickstoff als Eiweißkörper dargeboten werden, damit optimales Wachstum erreicht wird. 3) Amidobakterien. Sie wachsen noch optimal mit Amidokörpern, zeigen aber bei Ammoniakernährung, selbst nach 2—3 Wochen, kein deutliches Wachstum. 4) Ammonbakterien. Sie gedeihen bei Ammoniak als Stickstoffquelle noch ebenso üppig, nur zunächst oft etwas langsamer, als mit Pepton oder Asparagin. 5) Nitrobakterien. Sie können den oxydierten Stickstoff als Nahrung verwenden. 6) Nitrit- und Nitratbakterien. Sie verwenden oxydierten Stickstoff oder Ammoniak als Nahrung, decken aber ihren Kohlenstoffbedarf aus der Kohlensäure der Luft. 7) Nitrogenbakterien. Für sie kann der elementare Stickstoff der Luft als Stickstoffquelle dienen.

Nun ist es eine bekannte Tatsache, daß Bakterienarten, die in der Systematik und manchmal auch in der Nomenklatur in einer Gruppe zusammengestellt werden (sei es, weil sie irgendein besonderes physiologisches Merkmal gemeinsam haben, oder weil sie ähnliche Krankheitsbilder an ihren Wirtsindividuen hervorrufen), keineswegs auch immer der gleichen Gruppe der 7 eben aufgezählten angehören. So bezeichnet A. Fischer (l. c.) Bact. coli und typhi murium als Ammonbakterien, Bact. typhi als Amidobakterie (Tab. S. 95).

van Loghem [2]) hat, im Gegensatz zu Fischer, gefunden, daß es ammonpositive und ammonnegative Stämme von Bact. typhi gibt, d. h. solche, die sich mit Ammoniak als Stickstoffnahrung begnügen, und solche, die Ammonverbindungen zum Aufbau ihrer Leibessubstanz nicht verwerten können.

Mit den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit bezweckte ich in erster Linie, festzustellen, ob ein prinzipieller Unterschied bezüglich der Verwertbarkeit verschiedener Stickstoffquellen bei den einzelner Bakterienarten der sogenannten Typhus-Coli-Gruppe besteht. Von den Bakterien dieser Gruppe untersuchte ich folgende: Bact. typhi, paratyphi A und B, typhi murium, enteritidis Gärtner und coli.

Sollte sich ein prinzieller Unterschied im genannten Sinne zwischen einzelnen dieser Bakterienarten zeigen, so hatte ich weiter vor, zu untersuchen, ob Nährböden mit verschiedenen Stickstoffquellen sich praktisch zur Differentialdiagnostik der genannten Bakterienarten verwenden lassen [3]).

Abt. I. Orig. Bd. 80. S. 259 eine Arbeit von G. Gaßner, Asparagin als Stickstoffquelle für Typhusbakterien.

1) Für sich gehen die Versuche, anspruchsvolle Bakterien, wie z. B. Tuberkelbazillen, auf eiweißfreien Nährböden zu züchten.

2) van Loghem, J. J., Varietäten der Typhusbazillen und variierende Typhusstämme. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911. S. 387.)

3) Bruno Kisch, Einige neue Differentialnährböden von Bact. paratyphi A und B. (Wiener klin. Wochenschr. Bd. 31. 1918. No. 21.)

Ferner ist durch meine Versuche eine Reihe interessanter Fragen allgemeinerer Natur berührt worden, über die ich hier nur kurz berichte, da weitere Versuche noch im Gange sind. Auch habe ich, außer den eben erwähnten Bakterienarten, noch eine Reihe anderer pathogener Mikroorganismen bezüglich ihrer Wachstumsfähigkeit auf Nährböden mit verschiedenen Stickstoffquellen untersucht.

Während der Stickstoffwechsel der Boden- und Knöllchenbakterien sowie der des Schimmelpilzes Aspergillus niger wiederholt eingehend untersucht wurde[1]), sind die Literaturangaben über das von mir behandelte Thema, wie schon erwähnt, nur sehr spärlich. Eine systematische Untersuchung der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe oder der Dysenterieerreger in dieser Hinsicht ist mir nicht bekannt[2]).

Außer der schon erwähnten Angabe von A. Fischer findet man in der älteren Literatur noch die Angabe Naegelis, daß allgemein der Stickstoff am leichtesten assimiliert wird, wenn er als NH_2-Verbindung dargeboten wird, weniger leicht, wenn er nur mit einem H-Atom verbunden ist, noch weniger leicht, wenn er als NO vorkommt, und gar nicht assimiliert zu werden pflegt, wenn er mit anderen Elementen als H oder O verbunden ist. Wie jedoch schon Czapek[3]) bemerkt, haben sich diese Angaben Naegelis in der Folge nicht ganz bewährt. A. Capaldi und B. Proskauer[4]) untersuchten eine große Reihe von Stickstoffverbindungen bezüglich ihrer Verwertbarkeit als Stickstoffnahrung für Bact. typhi und coli bei Darreichung von 0,2 Proz. Mannit als Kohlenstoffquelle. Sie fanden alle untersuchten Stickstoffverbindungen für Bact. typhi unverwertbar, während Bact. coli z. B. mit Asparagin, Succinamid, Tyrosin, Creatin, Glykokoll und Harnstoff als Stickstoffquelle gut, auf Harnstoff allein nach 24 Stunden gar nicht, nach 48 Stunden nur schwach gediehen war. Biremas[5]) unter der Leitung von Löhnis ausgeführte vorzügliche Untersuchungen erstrecken sich leider nicht auf pathogene Mikroorganismen. Plenge[6]) gab an, daß gelatinierende α- Nukleinsäure von Leuchtbakterien und Typhusbazillen gut verarbeitet wird. Paladino-Blandini[7]) fand, daß Bact. typhi und paratyphi A bei Darreichung von Mannit als Kohlenstoffquelle Asparagin als Stickstoffquelle nicht benützen können, was mit den Angaben von Capaldi und Proskauer übereinstimmt. In jüngster Zeit hat E. Lehmann[8]) in mehreren Arbeiten auf die grundsätzliche Verschiedenheit von Bact. paratyphi A und B hingewiesen und speziell auch geäußert, daß das häufige saprophytische Vorkommen des letzteren, im Gegensatz zu ersterem, in unseren Gegenden mit einer Verschiedenheit der Ansprüche, die diese beiden Bakterien bezüglich ihrer Stickstoff-

---

1) Es ist nicht möglich, hier auf die ganze diesbezügliche Literatur einzugehen.

2) So erwähnt auch H. Hennis in seiner ausführlichen Arbeit „Ueber den Paratyphus A" (Zeitschr. Hyg. Bd. 84. 1917. S. 81) nichts über die Stickstoffaufnahme durch diese Bakterie.

3) Czapek, Fr., Biochemie der Pflanzen. Bd. 2. S. 98. Jena (G. Fischer) 1905.

4) Capaldi, A., und Proskauer, B., Beiträge zur Kenntnis der Säurebildung bei Typhusbazillen und Bact. coli. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. S. 452.)

5) Birema, St., Die Assimilation von Ammon, Nitrat und Amidstickstoff durch Mikroorganismen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 23. S. 672.)

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 39. 1903. S. 190.

7) Paladino-Blandini, Contributo alle conoscenze sui paratyphi. (Ann. d'ig. 1905.)

8) Lehmann, E., Zur Biologie von Paratyphus A. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 81. 1916. S. 274.) Ferner: Zur Kenntnis des Paratyphus A. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 78. 1916. S. 49.)

nahrung an ihr Nährsubstrat stellen, in Verbindung gebracht werden könnte. Systematische Versuche in dieser Hinsicht hat er selbst nicht durchgeführt. Die vorliegenden Untersuchungen bieten eine experimentelle Basis von großer Bedeutung für derartige theoretische Erwägungen. Die von E. Lehmann in seinen Arbeiten immer wieder betonte praktische Wichtigkeit einer exakten Unterscheidung von Bact. paratyphi A und B ließ mir die Untersuchung der von mir behandelten Frage doppelt notwendig erscheinen.

Da die Untersuchungen van Loghems (l. c.) gezeigt haben, daß sich verschiedene Stämme von Bact. typhi bezüglich ihrer Ansprüche an die Stickstoffquelle des Nährsubstrates verschieden verhalten, habe ich mit mehreren Stämmen der einzelnen Bakterienarten gearbeitet. Ich verwendete 7 Stämme vom Paratyphus B, 6 Typhusstämme, 4 Paratyphus A-Stämme, je 3 Stämme von B. Shiga-Kruse und B. Flexner, je 2 Stämme des Dysenteriebazillus Y und B. enteritidis Gärtner, schließlich je 1 Stamm von dem Erreger der Hühnercholera, von Bact. coli, typhi murium und dem Vibrio cholerae asiaticae. Im ganzen erstrecken sich meine Untersuchungen demnach auf 11 verschiedene pathogene Bakterienarten.

Ich habe sowohl mit flüssigen Kulturen, als auch mit festen Nährböden gearbeitet. Jede dieser beiden Methoden hat ihre Vorteile und auch ihre Mängel. Der Vorteil, den die Benützung flüssiger Nährlösungen gewährt, besteht vor allem darin, daß man bei Verwendung chemisch reiner Präparate die chemische Zusammensetzung des Nährmediums genau kennt und von der Beimengung stickstoffhaltiger Verunreinigungen weitgehendst unabhängig ist. Hingegen kann in flüssigen Nährlösungen eine nur spurenweise eingetretene Entwickelung des verimpften Bakterienmaterials niemals ganz genau festgestellt werden (auch nicht durch Auszählung). Die Verwendung von Agar als Nährboden hat den großen Nachteil, daß mit dem Agar eine ganz unberechenbare Menge stickstoffhaltiger Verunreinigungen in den Nährboden gebracht wird. Außerdem enthält der Agar mehrere Kohlehydrate, die jedenfalls in Spuren gelöst und von den Bakterien angegriffen werden. Durch gutes Wässern des Agars vor der Benützung läßt sich diese Fehlerquelle stark eindämmen, aber nicht restlos beseitigen. Dafür bietet aber der Agarnährboden Vorteile, die außerordentlich schwer ins Gewicht fallen. Auf dem festen Nährboden kann man auch die spärlichste Entwickelung des ausgesäten Materials noch recht gut beobachten und dieses zur weiteren Beobachtung von einer einzelnen entwickelten Kolonie auf andere Nährböden weiterimpfen. Die Konstatierbarkeit und Weiterverimpfbarkeit einer einzelnen Kolonie schien mir aber für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit so wichtig, daß ich, trotz der erwähnten unangenehmen Fehlerquelle, für meine Versuche die festen Nährböden den flüssigen entschieden vorziehe.

Bei allen hier mitgetelten Versuchen habe ich Traubenzucker als Kohlenstoffquelle verwendet, der nach allen Literaturangaben eine treffliche Kohlenstoffquelle für die untersuchten Mikroorganismen ist. Gleichwohl ist es von vornherein nicht ausgeschlossen, daß ein oder die andere dieser Bakterienarten bei Verwendung einer anderen Kohlenstoffverbindung auch solche Stickstoffquellen verwerten kann, die, mit Traubenzucker dargeboten, für ihre Ernährung wertlos sind. Weitere Versuche werden sich mit dieser Frage befassen.

Zu allen Versuchen verwendete ich eine Nährsalzlösung der gleichen Zusammensetzung, der dann die verschiedenen Stickstoffquellen in solcher Konzentration zugesetzt wurden, daß der verwendete Nährboden jedesmal 0,4 Prom. N enthielt. Es ist nicht ausgeschlossen, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, daß der Zusatz größerer oder geringerer Konzentrationen derselben Stoffe zu prinzipiell anderen Versuchsergebnissen geführt hätte. Versuche in dieser Hinsicht habe ich aber nur mit dem Kaliumnitrit ausgeführt.

Die zu allen Versuchen verwendete „Stammlösung" hatte folgende chemische Zusammensetzung: 0,1 Proz. K_2HPO_4; 0,05 Proz. $MgSO_4$; 0,02 Prom. NaCl; eine Spur $FeSO_4$ und Kalziumphosphat; 1 Proz. Traubenzucker. Durch Zusatz von Natriumbikarbonat waren alle Nährsubstrate zur alkalischen Reaktion (geprüft gegen Lackmustinktur) gebracht worden. Den festen Nährböden wurden außerdem 2 Proz. Agar-Agar zugesetzt.

Die Provenienz der verwendeten Chemikalien war folgende: Dikaliumphosphat, Natriumchlorid, Kaliumnitrat, Kaliumnitrit, Natriumnitrat, kohlensaures Ammon, Ammoniumchlorid, Ammoniumnitrat, Ammoniumsulfat, Ammoniumphosphat, Ammonium lacticum und das Asparagin waren als purissimum pro analysi von Merck in Darmstadt, die Hefenukleinsäure ebenfalls von Merck, die übrigen verwendeten Präparate waren als „chemisch rein" von einer Prager Chemikalienhandlung bezogen worden.

Die Bakterienkulturen wurden alle 24 Stunden beobachtet und die Beobachtungsergebnisse von 3 Tagen im Versuchsprotokolle vermerkt. Meist habe ich die Kulturen aber 4—5 Tage beobachtet, um eine etwas verspätete Entwickelung einzelner Kolonien oder das verspätete Auftreten einer leichten Trübung in der flüssigen Kultur nicht zu übersehen.

Während der Versuchsdauer standen die Kulturen im Brutschrank, dessen Temperatur auf 37° C reguliert war. Da gegenwärtig die Prager Gasanstalt täglich in der Zeit von 1—4 Uhr nachmittags die Hauptgasleitung absperrte, kühlten die mit Gas geheizten Brutschränke in dieser Zeit etwas aus. Doch habe ich mich überzeugt, daß die Temperatur nie unter 25—27° C herabsank.

In den Versuchsprotokollen bedeutet: ± vereinzelte Kolonien sind aufgekommen, oder kaum merkliche Trübung, + gutes Wachstum auf Agar, oder deutliche Trübung, ++ üppiges Wachstum, oder starke Trübung. — bedeutet kein Wachstum, keine Trübung der flüssigen Nährlösung. Die angeführten Tabellen stellen stets das Protokoll eines von mehreren gleichartigen Versuchen dar.

2. Mitteilung der Versuchsprotokolle.

a) Versuche mit der Stammlösung ohne Stickstoffzusatz.

Zuerst mußte ich feststellen, ob die von mir untersuchten Bakterienarten nicht auch auf dem Nährsubstrat ohne Stickstoffzuzatz eine Entwickelung erkennen ließen und sich etwa bei ihrer Ernährung mit Spuren stickstoffhaltiger Verunreinigungen im Nährboden begnügten.

Wie die folgenden 2 Tabellen zeigen, besteht tatsächlich ein Unterschied in dieser Hinsicht, je nachdem, ob man flüssige Nährlösungen, oder Nähragar zur Kultur verwendet.

In flüssigen Nährlösungen ohne Zusatz einer Stickstoffquelle konnte ich niemals eine Entwickelung des ausgesäten Bakterienmaterials beobachten, während auf dem „Stammagar“ von sämtlichen Paratyphus B-Stämmen, dem Bact. coli, den beiden Stämmen enteritidis Gärtner und von 2 der 3 Flexner-Stämme vereinzelte Kolonien aufgekommen sind.

Es wurde deshalb bei jeder Versuchsreihe auch gleichzeitig ein Kontrollversuch mit „Stammagar“ angestellt. Bei allen eben angeführten Bakterienarten zeigte sich bei Verwendung stickstoffhaltiger Nährböden ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Kontrollprobe mit dem „Stammagar“.

Tabelle I.

Stammlösung ohne Zusatz einer Stickstoffverbindung, flüssig.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h
Bact. typhi Stamm 1	—	—	—
Paratyphus A Stamm 1	—	—	—
Paratyphus B Stamm 1	—	—	—
B. enteritidis Gärtner Stamm 1	—	—	—
B. coli	—	—	—
B. typhi murium	—	—	—
Choleravibrio	—	—	—
Shiga-Kruse	—	—	—
Flexner	—	—	—
Bac. dysenteriae Y-Stamm	—	—	—

Tabelle II.

Stammlösung mit 2-proz. Agar (Stammagar) ohne Stickstoffquelle.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
Bact. typhi Stamm 1	—	—	—	Bact. coli	±	±	±
„ „ „ 2	—	—	—	Bact. enteritidis Gärtner Stamm 1	±	±	±
„ „ „ 3	—	—	—	Bact. enteritidis Gärtner Stamm 2	±	±	+
„ „ „ 4	—	—	—	Bact. typhi murium	—	—	—
„ „ „ 5	—	—	—	Choleravibrio	—	—	—
„ „ „ 6	—	—	—	Bazillus der Hühnercholera	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—	Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—	„ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—	„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—	Flexner Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi B Stamm 1	±	±	±	„ „ 2	—	±	±
„ „ „ 2	±	±	+	„ „ 3	—	—	±
„ „ „ 3	±	±	±	Bac. dysent. Y Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 4	±	±	±	„ „ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 5	—	±	±				
„ „ „ 6	±	±	±				
„ „ „ 7	—	±	±				

b) Kaliumnitrat als Stickstoffquelle.

Aus Tabelle III ist ersichtlich, daß es nicht nur, wie van Loghem (l. c.) angibt, Typhusstämme gibt, die Ammoniak, sondern auch solche, die Nitrate als Stickstoffquelle verwerten können, also nach dem System von A. Fischer als Nitrobakterien zu bezeichnen sind. In Analogie

Tabelle III.
„Stammagar“ + 0,029-proz. Kaliumnitrat.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24ʰ	48ʰ	72ʰ
Bact. typhi Stamm 1	—	±	±
„ „ „ 2	—	—	±
„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—
„ „ „ 5	—	—	—
„ „ „ 6	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—
Bact. paratyphi B Stamm 1	+	++	++
„ „ „ 2	+	+	+
„ „ „ 3	±	±	±
„ „ „ 4	±	±	±
„ „ „ 5	±	±	±
„ „ „ 6	±	±	±
„ „ „ 7	—	—	±

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24ʰ	48ʰ	72ʰ
Bact. coli	+	+	++
Bact. enteritidis Gärtner Stamm 1	±	±	+
Bact. enteritidis Gärtner Stamm 2	++	++	++
Bact. typhi murium	—	—	—
Choleravibrio	—	—	—
Bazillus der Hühnercholera	—	—	—
Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—
B. dys. Flexner Stamm 1	—	—	—
„ „ „ „ 2	—	±	+
„ „ „ „ 3	—	±	±
B. dys. Y Stamm 1	—	—	±
„ „ „ „ 2	—	—	—

zu van Loghem, der die Ammoniak verwertenden Typhusstämme als „ammonpositiv“ bezeichnet, kann man diese mit Nitratstickstoff zu ihrer Ernährung vorliebnehmenden Bakterien als „nitratpositive“ Stämme bezeichnen. Weiter unten berichte ich über Versuche, die ammonpositiven und nitratpositiven Typhusstämme auf Nitrat- und Ammonnährböden weiterzuzüchten.

Bemerkenswert ist auch, daß von den Paratyphus A-Stämmen kein einziger auf dem Nitratnährboden aufkam, während sich von sämtlichen Paratyphus B-Stämmen wenigstens vereinzelte Kolonien in jedem Versuch entwickelten; ja, die Kulturen von Stamm 2 entwickelten sich auf diesem Nährboden gut, die von Stamm 1 sogar sehr üppig. Bacterium paratyphi B zeigt in diesem Versuche demnach ein ähnliches Verhalten wie Bact. coli und Bact. enteritidis Gärtner, während sich Bact. paratyphi A viel anspruchsvoller erweist als Bact. typhi. Auch der Erreger des Mäusetyphus, die Choleravibrionen und der Erreger der Hühnercholera können Nitrat als Stickstoffquelle scheinbar nicht verwerten.

Das Verhalten der Dysenterieerreger ist aus der Tabelle III zu ersehen.

c) Kaliumnitrit als Stickstoffquelle.

Aus der Tabelle IV geht hervor, daß außer unserem Stamm 2 des B. enteritidis Gärtner keine der untersuchten Bakterienarten auf dem nitrithaltigen Nährboden sich zu entwickeln vermag. Daß Nitrite für Pilze keine geeignete Stickstoffquelle sind, ist bekannt. Nach Beijerinck[1]) sind Nitrite für gar keine Sproßpilze als Stickstoffquelle verwendbar. Molisch[2]) meint, die meisten höheren Gewächse dürften für höhere Konzentrationen der salpetrigen Säure und ihrer Salze empfindlich sein.

1) Zitiert nach Czapek, F., Biochemie der Pflanzen.
2) Molisch, H., Sitz.-Ber. Wien. Akad. Wiss. Bd. 95. 1887. S. 221; zitiert nach Czapek, l. c. S. 914.

Tabelle IV.
„Stammagar“ + 0,243-proz. Kaliumnitrit.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24^h^	48^h^	72^h^		24^h^	48^h^	72^h^
Bact. typhi Stamm 1	—	—	—	Bact. coli	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—	Bact. enteritidis Gärtner Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—	Bact. enteritidis Gärtner Stamm 2	—	+	+
„ „ „ 4	—	—	—	B. typhi murium	—	—	—
„ „ „ 5	—	—	—	Choleravibrio	—	—	—
„ „ „ 6	—	—	—	Bazillus der Hühnercholera	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—	Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—	„ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—	„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—	B. dysenteriae Flexner Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi B Stamm 1	—	—	—	dgl. Stamm 2	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—	„ „ 3	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—	B. dysenteriae Y Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—	„ „ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 5	—	—	—				
„ „ „ 6	—	—	—				
„ „ „ 7	—	—	—				

Für Hefe konstatierte Laurent[1]) die Schädlichkeit der Nitrite. Nach O. Loew[1]) erwies sich 0,1-proz. $NaNO_2$ für die Alge Spirogyra gar nicht, für Diatomeen erst nach einigen Tagen schädlich. 1-proz. $NaNO_2$ tötete Diatomeen und Protozoen sehr rasch, während Spirogyren nach 3—4 Tagen Granulationserscheinungen in den Zellen zeigten.

Da sich in meinen Versuchen zeigte, daß auch Bact. coli und paratyphi B, die auf dem Stammagar in Spuren aufkamen, sich bei Nitritzusatz gar nicht entwickelten, so lag die Vermutung sehr nahe, daß in unseren Versuchen das Kaliumnitrit nicht nur nicht als Stickstoffquelle dienen kann, sondern geradezu als Giftstoff entwicklungshemmend wirkt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, beweist die in Tab. V mitgeteilte Versuchsreihe. Es wurde das gleiche Bakterienmaterial einerseits auf Stammagar geimpft, dem 0,86-prom. Harnstoff als N-Quelle zugefügt war, andererseits auf Stammagar mit 0,86-prom. Harnstoff- und 0,24-proz. Kaliumnitritzusatz.

Tabelle V.

Untersuchte Bakterienart	1) Stammagar + 0,86-prom. Harnstoff			2) Stammagar + 0,86-prom. Harnstoff + 0,24-proz. KNO_2		
	Entwickelung nach			Entwickelung nach		
	24^h^	48^h^	72^h^	24^h^	48^h^	72^h^
Bact. typhi Stamm 1	±	±	±	—	—	—
„ paratyphi A Stamm 1	—	—	—	—	—	—
„ „ B Stamm 1	+	+	+	—	—	—
„ coli	+	++	++	+	+	+
„ enteritidis Gärtner Stamm 1	+	++	++	—	—	—
„ typhi murium	±	+	+	—	—	—
Vibrio cholerae asiaticae	—	—	—	—	—	—

1) Zitiert nach Czapek, F., Biochemie der Pflanzen.

Die auf Stammagar mit Harnstoffzusatz sehr gut gedeihende Aussaat von Bact. enteritidis Gärtner, paratyphi B, typhi murium und die spärliche von Bact. typhi wird durch einen Zusatz von 0,24-proz. KNO_2 zum Nährboden vollkommen unterdrückt. Interessant ist, daß zwar das spärliche Wachstum von Bact. coli auf Stammagar von 0,24-proz. KNO_2 durchaus gehemmt wird, bei Darreichung einer vorzüglichen Stickstoffquelle aber von der gleichen KNO_2-Konzentration nur deutlich abgeschwächt, nicht aber ganz hintangehalten wird.

Weitere Versuche sollten mir zeigen, ob das KNO_2 in einer niedrigeren Konzentration, die nicht mehr giftig wirkt, doch als Stickstoffnahrung verwendet werden kann. Tab. VI zeigt, daß dies für Bact. coli der Fall ist. Bei allen anderen 10 untersuchten Bakterienarten konnte auch bei Zusatz von 0,12-proz., 0,06-proz., oder sogar nur 0,03-proz. KNO_2 zur Stammlösung überhaupt kein Wachstum konstatiert werden.

Tabelle VI.

Versuche mit Bact. coli in flüssiger Stammlösung mit Zusatz verschiedener KNO_2-Konzentrationen.

Zusatz zur Stammlösung	Entwicklung nach		
	24^h	48^h	72^h
Keiner	—	—	—
0,24-proz. KNO_2	—	—	—
0,12 „ „	—	+	+
0,06 „ „	±	+	+
0,03 „ „	—	±	+

Für Bact. coli gibt es demnach eine Konzentration des KNO_2, bei der die Giftwirkung so gering ist, daß es von der Bakterie als Stickstoffnahrung verwendet werden kann. Die optimale Konzentration hier-

Tabelle VII.

Stammagar + 0,19-proz. Ammoniumsulfat.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24^h	48^h	72^h
Bact. typhi Stamm 1	—	2 Kolonien entwickelt	±
„ „ „ 2	—	—	5 Kolonien
„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	±
„ „ „ 5	—	—	—
„ „ „ 6	—	—	—
B. paratyphi A Stamm 1	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 3	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—
B. paratyphi B Stamm 1	++	++	++
„ „ „ 2	++	++	++
„ „ „ 3	+	+	++
„ „ „ 4	+	+	++
„ „ „ 5	±	+	+
„ „ „ 6	++	++	++
„ „ „ 7	++	++	++

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24^h	48^h	72^h
Bact. coli	++	++	++
B. enteritidis Gärtner Stamm 1	+	++	++
B. enteritidis Gärtner Stamm 2	++	++	++
B. typhi murium	+	+	+
Choleravibrio	—	+	+
Bazillus der Hühnercholera	—	—	—
B. dysenteriae Shiga-Kruse Stamm 1	+	+	+
dgl. Stamm 2	±	±	+
„ „ 3	—	—	±
B. dysenteriae Flexner Stamm 1	±	+	+
dgl. Stamm 2	++	++	++
„ „ 3	+	+	+
B. dysenteriae Y Stamm 1	±	+	+
„ „ „ „ 2	—	±	±

für scheint 0,06 Proz. zu sein. Bei Darreichung von 0,03 Proz. ist die Entwicklung schon merklich schlechter; jedenfalls deshalb, weil die zugeführte Stickstoffmenge bei dieser Konzentration für die Ernährung der Coli-Bakterien schon zu gering ist.

d) Ammoniumsulfat als Stickstoffquelle. (Tab. VII.)

Auffallend ist bei diesen Versuchen vor allem wieder das grundverschiedene Verhalten von Bact. paratyphi A und B. Keiner der A-Stämme kann Ammoniumsulfat als Stickstoffquelle verwerten, während alle B-Stämme mit dieser N-Nahrung auf das üppigste gedeihen. Paratyphus B verhält sich in dieser Hinsicht wie Bact. coli und Gärtner, während B. typhi dem Paratyphus A am nächsten steht, und typhi murium zwischen diesen beiden Extremen der sogenannten „Bakterien der Typhusgruppe“ die Mitte hält. Von den Dysenterieerregern gedeiht B. dysenteriae Flexner am üppigsten, weniger gut Shiga-Kruse und Y.

e) Ammoniumphosphat als Stickstoffquelle.

Tabelle VIII.

Stammagar + 0,142-proz. $NH_4H_2PO_4$.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
Bact. typhi Stamm 1	—	±	+	B. paratyphi B Stamm 7	++	++	++
„ „ „ 2	—	±	+	Bact. coli	++	++	++
„ „ „ 3	—	—	—	B. enterit. Gärtner Stamm 1	++	++	++
„ „ „ 4	—	—	—	„ „ „ „ 2	++	++	++
„ „ „ 5	—	—	—	B. typhi murium	+	+	++
„ „ „ 6	±	±	±	Choleravibrio	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—	Bazillus der Hühnercholera	—	—	—
„ „ „ 2	—	—	—	B. dysent. Shiga-Kruse Stamm 1	±	±	+
„ „ „ 3	—	—	—	„ „ „ „ „ 2	—	—	±
„ „ „ 4	—	—	—	„ „ „ „ „ 3	—	—	—
Bact. paratyphi B Stamm 1	++	++	++	„ „ Flexner „ 1	±	±	±
„ „ „ 2	++	++	++	„ „ „ „ 2	++	++	++
„ „ „ 3	++	++	++	„ „ „ „ 3	++	++	++
„ „ „ 4	++	++	++	„ „ Y „ 1	—	±	±
„ „ „ 5	±	+	++	„ „ „ „ 2	—	±	±
„ „ „ 6	++	++	++				

Das Ammoniumphosphat verhält sich, wie aus der Tabelle VIII hervorgeht, bezüglich seiner Verwertbarkeit als Stickstoffquelle qualitativ ganz so wie das Ammoniumsulfat (siehe Tab. VII). Auffallend ist, daß mit Ausnahme des B. paratyphi A, des Choleravibrio und des Bazillus der Hühnercholera, die gar nicht aufkamen, alle entwickelten Kulturen viel üppiger gediehen waren, als bei Ammonsulfatdarreichung. Besonders fällt dies bei den Kulturen von B. typhi und paratyphi B auf. Ein Vergleich meiner Tabellen über Versuche mit Ammoniaksalzen zeigt, daß die einzelnen verwendeten Ammonverbindungen auch für einen Stamm jeder einzelnen Bakterienart als Stickstoffnahrung keineswegs gleichwertig sind. Die einzelnen Ammonverbindungen verhalten sich bezüglich ihres Stickstoffnährwertes für die untersuchten Bakterien bemerkenswerterweise ganz genau so, wie dies Czapek[1]) für den Schimmelpilz Asper-

1) Czapek, Fr., Untersuchungen über Stickstoffgewinnung und Eiweißbildung

gillus niger feststellen konnte. Ich komme hierauf noch eingehender im 3. Abschnitt der vorliegenden Mitteilung zurück.

f) Ammoniumchlorid als Stickstoffquelle.

Tabelle IX.

Stammlösung + 0,163-proz. Ammoniumchlorid.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi B Stamm 1	+	+	+
Bact. coli	++	++	++
Bact. enteritidis Gärtner	+	++	++
B. typhi murium	±	±	±
Choleravibrio	—	—	—
B. dysent. Shiga Kruse Stamm 1	—	—	—
„ „ Flexner „ 1	—	—	—
„ „ Y „ 1	—	—	—

g) Kohlensaures Ammon als Stickstoffquelle.

Tabelle X.

Stammlösung (flüssig) + 0,11-proz. kohlensaures Ammon.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi A Stamm 1	—	—	—
Bact. paratyphi B „ 1	±	++	++
Bact. coli	++	++	++
B. enteritidis Gärtner Stamm 1	+	++	++
B. typhi murium	—	±	±
Choleravibrio	—	—	—
B. dysent. Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	—
„ „ Flexner „ 1	—	—	—
„ „ Y „ 1	±	±	+

Obwohl die Versuche mit kohlensaurem Ammon und Ammoniumchlorid nicht mit sämtlichen Stämmen ausgeführt wurden, sind die gewonnenen Resultate doch bedeutsam. Vor allem zeigt sich auch hier wieder der prinzipielle Unterschied in der Verwertbarkeit der Stickstoffquelle für B. typhi und paratyphi A einerseits und B. paratyphi B, coli und enteritidis Gärtner anderseits, während B. typhi murium seinem Verhalten nach zwischen diesen beiden Gruppen steht. Außerdem sieht man aber, wiederum ganz in Analogie zu den Versuchen Czapeks an Aspergillus, deutlich, daß Ammonchlorid eine wesentlich schlechtere Stickstoffquelle für die untersuchten Mikroorganismen ist als Amonsulfat und Ammonphosphat. Dasselbe gilt auch für das kohlensaure Ammon. Es unterscheidet sich in seinem Stickstoffnährwert in unseren Versuchen nicht wesentlich vom Ammonchlorid. Diese Verschiedenheit im Stickstoffnährwert der einzelnen Ammoniaksalze ist deutlich am B. typhi Stamm 1 unserer Versuche zu erkennen. Dieser

---

bei Schimmelpilzen. (Hofmeist. Beitr. Bd. 1. 1902. S. 538; Bd. 2. 1902. S. 557; Bd. 3. 1902. p. 47.)

Stamm wächst, außer auf den 2 eben genannten, auf allen untersuchten Ammoniaksalzen, ja selbst auf dem Kaliumnitratagar kam er in Spuren auf.

h) Ammoniaksalze organischer Säuren als Stickstoffquelle.

Tabelle XI.

Stammlösung (flüssig) + 0,294-proz. Ammonium lacticum.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	±	±	+	B. typhi murium	+	++	++
B. paratyphi A Stamm 1	—	—	—	Choleravibrio	—	—	—
B. paratyphi B Stamm 1	+	+	+	B. dys. Shiga-Kruse Stamm 1	±	+	+
Bact. coli	++	++	++	„ „ Flexner Stamm 1	—	+	+
B. enterit. Gärtner Stamm 1	+	+	+	„ „ Y Stamm 1	—	+	++

Tabelle XII.

Stammagar + 0,262-proz. weinsaures Ammonium.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	—	—	±	B. paratyphi B Stamm 7	++	++	++
„ „ „ 2	—	±	±	Bact. coli	++	++	++
„ „ „ 3	—	—	—	B. enterit. Gärtner Stamm 1	+	++	++
„ „ „ 4	—	—	—	„ „ „ „ 2	++	++	++
„ „ „ 5	—	—	—	B. typhi murium	+	+	+
„ „ „ 6	—	—	±	Choleravikrio	—	+	+
B. paratyphi A Stamm 1	—	—	—	Bazillus der Hühnercholera	—	—	±
„ „ „ 2	—	—	—	B. dys. Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	±
„ „ „ 3	—	—	—	„ „ „ „ „ 2	—	—	—
„ „ „ 4	—	—	—	„ „ „ „ „ 3	—	—	—
B. paratyphi B Stamm 1	++	++	++	„ „ Flexner „ 1	+	+	+
„ „ „ 2	++	++	++	„ „ „ „ 2	++	++	++
„ „ „ 3	+	+	++	„ „ „ „ 3	++	++	++
„ „ „ 4	++	++	++	„ „ Y. „ 1	±	+	+
„ „ „ 5	±	+	+	„ „ „ „ 2	±	±	±
„ „ „ 6	++	++	++				

Sowohl das Ammonsalz der Milchsäure als auch das der Weinsäure sind für die untersuchten Bakterienarten sehr brauchbare Stickstoffquellen, wenn auch der Unterschied zwischen den „anspruchsvollen“ und „anspruchslosen“ Arten der sogenannten „Typhusgruppebakterien“ sehr deutlich ist. Nur B. paratyphi A kommt auch auf den organischen Ammoniakverbindungen ebensowenig auf, wie auf den anorganischen. Aus den bisher mitgeteilten Versuchen geht demnach hervor, daß B. paratyphi A aus Nitrat- und Ammonverbindungen, bei gleichzeitiger Darreichung von Traubenzucker als Kohlenstoffquelle, seinen Stickstoffbedarf nicht decken kann, während B. paratyphi B bei der gleichen Kohlenstoffquelle mit Nitratstickstoff (siehe Tab. III) gut, mit Ammoniaksalzen organischer und anorganischer Säuren geradezu üppig gedeiht. Ueber das Wachstum von

B. typhi auf den genannten Nährböden berichte ich weiter unten noch Genaueres.

Daß bei fast allen untersuchten Bakterienarten bei Darreichung der Ammonsalze organischer Säuren als Stickstoffquelle ein ganz wesentlich besseres Wachstum zu beobachten ist, als bei Darreichung anorganischer Ammonsalze, mag darauf zurückgehen, daß bei ersteren der organische Säurerest zugleich als Kohlenstoffquelle verwertet wird.

i) Asparagin als Stickstoffquelle.

Tabelle XIII.

Stammagar + 0,19-proz. Asparagin.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	+	++	++	B. paratyphi B Stamm 7	++	++	++
" " " 2	+	++	++	Bact. coli	++	++	++
" " " 3	—	—	±	B. enterit. Gärtner Stamm 1	++	++	++
" " " 4	—	±	+	" " " " 2	++	++	++
" " " 5	—	—	±	B. typhi murium	+	++	++
" " " 6	—	±	+	Choleravibrio	++	++	++
B. paratyphi A Stamm 1	±	±	±	Bazillus der Hühnercholera	+	+	++
" " " 2	—	—	±	B. dys. Shiga-Kruse Stamm 1	±	+	++
" " " 3	—	±	+	" " " " " 2	++	++	++
" " " 4	—	—	±	" " " " " 3	—	—	±
B. paratyphi B Stamm 1	++	++	++	" " Flexner " 1	+	+	++
" " " 2	++	++	++	" " " " 2	++	++	++
" " " 3	++	++	++	" " " " 3	++	++	++
" " " 4	++	++	++	" " Y " 1	±	±	±
" " " 5	++	++	++	" " " " 2	±	±	±
" " " 6	++	++	++				

Das Asparagin wählte ich als Vertreter der Aminosäuren bei meinen Versuchen. Nach Czapeks Angaben (l. c.) ist es für Aspergillus niger eine vortreffliche Stickstoffquelle. Nach A. Fischer (l. c.) gedeihen bei gleichzeitiger Darreichung von 1 Proz. Rohrzucker als Kohlenstoffquelle B. typhi, typhi murium, coli, Bac. pyocyaneus, fluorescens und Choleravibrionen vorzüglich, wenn man ihnen 1-proz Asparagin als Stickstoffquelle bietet, während Bac. proteus sich bei der gleichen Nahrung kaum merkbar, Bac. anthracis gar nicht entwickelt. Aus der Tab. XIII geht hervor, daß in meinen Versuchen bei Darreichung von 1 Proz. Traubenzucker als Kohlenstoffquelle das Asparagin für alle 11 untersuchten Bakterienarten eine recht gute Stickstoffquelle ist. Bezüglich des B. typhi und paratyphi A kann man nach den erwähnten Angaben von A. Capaldi und B. Proskauer (l. c.) sowie Paladino-Blandinis, der Tabelle von A. Fischer und meinen Versuchen sagen, daß der Stickstoffnährwert des Asparagins ganz von der gleichzeitig dargebotenen Kohlenstoffquelle abhängt. Mit Mannit dargereicht, ist es für B. typhi und paratyphi A scheinbar unverwertbar, mit Rohrzucker gedeiht B. typhi mit dieser Stickstoffnahrung sehr üppig, mit Traubenzucker sowohl B. typhi als auch paratyphi A, zwar nicht sehr üppig, aber doch recht gut.

j) Harnstoff als Stickstoffquelle.

Tabelle XIV.

Stammagar + 0,086-proz. Harnstoff.

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach			Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h		24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	±	+	++	B. paratyphi B Stamm 7	++	++	++
" " " 2	±	+	++	Bact. coli	++	++	++
" " " 3	—	—	—	B. enterit. Gärtner Stamm 1	++	++	++
" " " 4	—	—	—	" " " " 2	++	++	++
" " " 5	±	±	+	B. typhi murium	±	±	±
" " " 6	±	±	+	Choleravibrio	+	+	+
B. paratyphi A Stamm 1	±	±	±	Bazillus der Hühnercholera	±	±	+
" " " 2	—	—	—	B. dys. Shiga-Kruse Stamm 1	+	++	++
" " " 3	—	—	—	" " " " " 2	++	++	++
" " " 4	—	—	—	" " " " " 3	—	—	±
B. paratyphi B Stamm 1	++	++	++	" " Flexner " 1	—	+	+
" " " 2	++	++	++	" " " " 2	++	++	++
" " " 3	++	++	++	" " " " 2	++	++	++
" " " 4	++	++	++	" " Y " 1	+	+	+
" " " 5	±	+	++	" " " " 2	—	±	±
" " " 6	++	++	++				

Czapek[1]) schreibt über den Stickstoffnährwert des Harnstoffes für Aspergillus folgendes: „Weder Harnstoff selbst, noch eines seiner Substitutionsprodukte ist eine Stickstoffquelle, welche an Eignung die Aminosäuren oder die Alkylamine erreicht.“ Weiterhin bezeichnet er Harnstoff, Biuret u. a. als „ganz gute Stickstoffnahrung“. Mit diesen an Aspergillus gewonnenen Erfahrungen stimmen meine Versuchsergebnisse bei den geprüften 11 Bakterienarten vollkommen überein. Aus Tab. XIV geht hervor, daß für sie Harnstoff eine bessere Stickstoffquelle ist, als die untersuchten Ammoniakverbindungen, aber eine wesentlich schlechtere, als das Asparagin. Besonders deutlich ist das wiederum an B. typhi und paratyphi A zu merken.

k) Nukleinsäure als Stickstoffquelle.

Tabelle XV.

Stammlösung (flüssig) + 0,26-proz. Acidum nucleinicum aus Hefe (Merck).

Untersuchte Bakterienart	Entwickelung nach		
	24h	48h	72h
B. typhi Stamm 1	—	±	+
B. paratyphi A Stamm 1	—	—	±
B. paratyphi B Stamm 1	+	++	++
B. enteritidis Gärtner Stamm 1	++	++	++
Bact. coli	++	++	++
B. typhi murium	—	—	—
Choleravibrio	—	+	++
B. dysenteriae Shiga-Kruse Stamm 1	—	—	±
" " Flexner " 1	—	—	±
" " Y " 1	—	—	±

1) Czapek, Fr., Hofmeist. Beitr. Bd. 2. S. 575.

Zur Berechnung der der Stammlösung zuzusetzenden Menge von Hefenukleinsäure habe ich die chemische Formel $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}(P_2O_5)_2$ der Nukleinsäure benützt.

Der Stickstoffnährwert der untersuchten Nukleinsäure ist, wie aus Tab. XV hervorgeht, nicht gering, wenn er auch für die geprüften Bakterienarten hinter dem des Asparagins und des Harnstoffes deutlich zurücksteht.

l) Pepton als Stickstoffnahrung.

Bei Verwendung von Pepton als Stickstoff- und von Traubenzucker als Kohlenstoffquelle gediehen alle untersuchten Bakterienarten auf das allerüppigste.

3. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Bei Betrachtung unserer Tabellen fällt bezüglich des Stickstoffnährwertes der einzelnen chemischen Verbindungen vor allem auf, daß die gleiche Substanz für verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart oft verschieden gut verwertbar ist. Was van Loghem (l. c.) für verschiedene Typhusstämme bezüglich der Verwertung von Ammonstickstoff festgestellt hat, konnte ich an den verschiedenen Stämmen von B. typhi, paratyphi A und B, enteritidis Gärtner, dysent. Shiga-Kruse, Flexner und Y auch für andere chemische Substanzen beobachten. Auch zeigen die Tabellen, daß ein und derselbe Stamm sich verschiedenen Nährböden gegenüber doch insofern immer ähnlich verhält, als er sich immer als „anspruchslos“ oder „anspruchsvoll“ erweist, wenn man Bakterienstämme als „anspruchsvoll“ bezeichnen will, die bei Darreichung einer Stickstoffquelle nicht mehr gedeihen, die anderen Bakterien noch als vorzügliche Stickstoffnahrung dient. So ist in den mitgeteilten Versuchen der Stamm 1 des B. typhi und Stamm 2 und 3 von B. dys. Flexner als besonders „anspruchslos,“ der Stamm 3 von B. typhi als besonders „anspruchsvoll“ zu bezeichnen.

Schon die Konstanz, mit der gerade gewisse Stämme sich verschiedenen Substanzen gegenüber immer wieder als anspruchsvoll oder anspruchslos bewähren, läßt auf eine erbliche Eigenart des Stoffwechsels dieser Stämme schließen und vermuten, daß es durch Zuchtwahl gelingen müsse, diese Eigenart bei einzelnen Stämmen besonders ausgeprägt zu züchten. Daß dies wirklich möglich ist, zeigen die Versuche van Loghems, sowie meine im nächsten Kapitel mitgeteilten Untersuchungen an B. typhi.

Aus dem Gesagten geht auch hervor, daß eine scharfe Klassifizierung einer Bakterienart nach ihren Ansprüchen an das N-Nährmittel im Sinne von A. Fischer praktisch unmöglich ist.

Fischer hat diesem Umstande schon selbst insoweit Rechnung getragen, als er in seinen „Vorlesungen über Bakterien“ (S. 96) die Peptonbakterien als solche charakterisiert denen der Sickstoff als Eiweißkörper geboten werden muß, damit optimales Wachstum eintritt. Ob diese Bakterien mit anderen Stickstoffquellen weniger gut, oder gar nicht gedeihen, ist hiermit nicht gesagt. Der Begriff „optimales Wachstum“ ist auch sehr schwer scharf zu begrenzen. Bei der Definition der Amidobakterien sagt Fischer jedoch geradezu, daß sie bei Ammoniakernährung selbst nach 2—3 Wochen kein deutliches Wachstum zeigen. Die Definition der Ammonbakterien ist schon wieder weniger scharf,

indem Fischer von ihnen bloß sagt: „Sie gedeihen mit Ammoniak als Stickstoffquelle noch ebenso üppig, nur zunächst oft etwas langsamer, als mit Pepton oder Asparagin. Ob bei diesen Bakterien auf Nitratstickstoff noch spurenweises Wachstum möglich ist, ist hieraus nicht zu ersehen.

Im allgemeinen kann man wohl feststellen, daß bei Darreichung einer guten Kohlenstoffquelle für die meisten pathogenen Bakterien der Stickstoffnährwert von Eiweißkörpern, Amidokörpern, Ammoniak,[1]) Nitraten, Stickstoffgas vom ersten zum letzten Gliede dieser Reihe abnimmt, das heißt, daß eine pathogene Bakterienart, die eine dieser Substanzen als Stickstoffquelle verwerten kann, auch auf allen höheren Gliedern dieser Reihe gut gedeiht [2]). Kommt eine Bakterienart bei einer der genannten Substanzen als Stickstoffquelle nur spärlich fort, so ist das Wachstum auf jedem nächsttieferen Glied der Reihe meist um so schlechter. Doch ist die Verwertbarkeitsgrenze der Glieder dieser Reihe für eine Bakterienart nie sehr scharf gezogen. Das zeigen unsere Versuche deutlich. B. paratyphi A wächst sehr gut auf Pepton, hat aber auch amidopositive Stämme, die auf Asparagin gedeihen; B. typhi, der sich auf Asparagin-Traubenzucker-Agar sehr üppig entwickelt, hat auch ammon- und nitratpositive Stämme. Ob sich von nitratpositiven Bakterien auch allgemein Stämme züchten lassen, die gasförmigen Stickstoff zu ihrer Ernährung verwerten können, ist fraglich, würde aber einer Untersuchung wert sein. Es wird daher vorteilhaft sein, eine Bakterienart nicht mehr als „Ammonbakterie“ oder „Amidobakterie“ zu bezeichnen, sondern stets, auf Grund experimenteller Feststellungen, z. B. als Amidobakterie mit ammonpositiven Stämmen. Damit ist gesagt, daß diese Bakterienart mit Amidokörpern als Stickstoffquelle immer vorzüglich gedeiht, daß man aber von ihr auch Stämme züchten kann, die mit Ammoniaksalzen als N-Quelle vorliebnehmen.

Der Zweck dieser Arbeit war, wie schon eingangs erwähnt wurde, festzustellen, ob bezüglich der Verwertbarkeit verschiedener Stickstoffverbindungen als Stickstoffnahrung ein prinzipieller Unterschied zwischen den einzelnen Bakterienarten der sogenannten Typhus-Coli-Gruppe besteht. Die Versuche haben gezeigt, daß es in dieser Gruppe bezüglich der N-Ernährung „anspruchsvolle“ und „anspruchslose“ Bakterien gibt, zwischen denen B. typhi murium etwa die Mitte hält. Als anspruchsvollste Art hat sich entschieden B. paratyphi A erwiesen. Er gedeiht gut mit Pepton, schlechter mit Asparagin, spärlich mit Harnstoff oder Nukleinsäure, gar nicht auf Ammoniak oder Nitraten. Etwas weniger anspruchsvoll ist B. typhi. Er gedeiht vorzüglich mit Asparagin, gut mit Harnstoff und Nukleinsäure, spärlich auf einzelnen Ammoniaksalzen und spurenweise auf Nitrat. B. typhi murium, von dem mir leider nur ein Stamm zur Untersuchung zur Verfügung stand, kam auch auf einigen Ammonverbindungen noch sehr gut auf. Zu den „Anspruchslosen“ der Typhusgruppe gehören in der angeführten Reihenfolge: B. enteritidis Gärtner, B. paratyphi B und Bact. coli. Sie wachsen auch mit Nitratstickstoff gut bis üppig, mit Ammonstickstoff durchweg sehr gut.

---

1) Die einzelnen Ammonverbindungen sind bezüglich ihres Stickstoffnährwertes aber untereinander ganz ungleichwertig. So kann unter Umständen ein Organismus mit Nitrat als Stickstoffquelle besser gedeihen, als mit Ammoniumchlorid (Aspergillus nach den Versuchen Czapeks).

2) Dies gilt jedoch nicht allgemein. Von den nichtpathogenen Nitrit- und Nitratmikroben ist es ja z. B. bekannt, daß schon geringe Mengen von Harnstoff oder Asparagin etc. im Nährboden ihre Entwickelung stark hemmen.

Am wichtigsten scheint mir das, durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen festgestellte, grundverschiedene Verhalten von B. paratyphi A und B, die als die entgegengesetzten Endglieder der sogenannten Typhus-Coli-Gruppe in Bezug auf die Stickstoffernährung zu betrachten sind. Dieser Unterschied weist wiederum auf die (trotz des gleichen Namens) vollkommene Wesensverschiedenheit dieser beiden Bakterienarten hin; er gibt uns aber auch ein wertvolles, die bisher gebräuchlichen Differentialnährböden ergänzendes Mittel zur Agnoszierung dieser beiden Bakterienarten an die Hand. Dort, wo es sich lediglich um die Frage handelt, ob eine bestimmte Bakterienart Paratyphus A oder B ist, entscheidet die Züchtung auf einem Ammoniak-Traubenzuckeragar diese Frage nach meinen Erfahrungen an 11 Stämmen mit apodiktischer Sicherheit.

Als derartige Differentialnährböden scheinen, nach den vorliegenden Versuchen, besonders geeignet: das Ammonsulfat, Ammonphosphat, Ammonium lacticum und weinsaures Ammon bei Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker und den Nährsalzen unserer „Stammlösung". So zeigen Parallelkulturen auf einer Ammonphosphat-Traubenzucker-Agarplatte nach 24—48 S unden von B. typhi vereinzelte, spärliche Kolonien entwickelt, von B. paratyphi A sieht man nach 72 Stusden noch keine einzige Kolonie, während B. paratyphi B schon nach 24 Stunden sehr üppige, dichte Auflagerungen auf der Platte bildet.

Was die anderen von mir untersuchten Bakterienarten betrifft, so könnte man Vibrio cholerae als Amidobakterie mit ammonpositiven Stämmen bezeichnen, den Bazillus der Hühnercholera desgleichen, B. dys. Flexner und Y als Ammonbakterien mit nitratpositiven Stämmen, während B. dys. Shiga-Kruse als Amidobakterie mit ammonpositiven Stämmen zu bezeichnen wäre. Es ist gewiß nicht überflüssig, hier nochmals zu betonen, daß all das eben Gesagte nur gilt, wenn gleichzeitig mit der betreffenden N-Quelle 1 Proz. Traubenzucker als Kohlenstoffquelle dargeboten wird, und daß man bei Benützung anderer Kohlenstoffquellen eventuell zu ganz anderen Versuchsergebnissen kommen könnte. Außer den erwähnten Literaturangaben spricht hierfür auch das Resultat unserer Versuche mit solchen Ammonsalzen, deren organischer Säurerest als Kohlenstoffquelle verwendet werden kann (z. B. weinsaures Ammon) und die sich deshalb als besonders vorzügliche Stickstoffnahrung bewährt haben.

Eine Betrachtung unserer Tabellen zeigt außer den speziellen, für die untersuchteu pathogenen Mikroorganismen sich ergebenden Resultaten auch einige Ergebnisse allgemeinerer Art. Es hat schon Czapek anläßlich seiner Untersuchungen an Aspergillus niger den verschiedenen Stickstoffnährwert verschiedener Ammonverbindungen bei sonst ganz gleichbleibender Ernährung des Pilzes eingehend beschrieben. Er konnte für Aspergillus konstatieren, daß der Nährwert der Ammoniaksalze 1) von ihrer elektrolytischen Dissoziation und 2) vom Nährwerte ihres Anions (Säurerestes) abhängt. So wirkten die wenig dissoziierten Ammoniaksalze der Essigsäurereihe, deren Anion geringen Nährwert besitzt, bei Aspergillus sehr schlecht. Ebenso jene anorganischen Ammoniaksalze, die sehr stark dissoziiert sind, deren Anionen unbenützt bleiben und schon in großer Verdünnung schädlich wirken, z. B. Chlor, in mäßigem Grade auch SO_4[1]). Die Erfahrungen unserer Versuche

1) Wie aus späteren Untersuchungen von J. Nikitinsky (Jahrb. f. wiss. Botan. Bd. 40. 1904. S. 1) und E. Kohn u. F. Czapek (Hofmeist. Beitr. Bd. 8. 1906. S. 302) hervorgeht, ist die Giftwirkung der übrigbleibenden Cl-Ionen wohl vor allem als eine sekundäre Säurewirkung zu betrachten.

stimmen mit den Beobachtungen Czapeks auf das genaueste überein. Der Nährwert der Ammonverbindungen entspricht für die von mir untersuchten Bakterien etwa folgender aufsteigenden Reihenfolge: Ammoniumchlorid, Ammoniumkarbonat, Ammoniumsulphat, Ammoniumphosphat, Ammonium lacticum, Ammonium tartaricum. Bezüglich der Stickstoffaufnahme verhalten sich die untersuchten Bakterien demnach ganz analog dem Aspergillus.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse lenken die Aufmerksamkeit aber auch auf die Verschiedenheit der möglichen Ursachen hin, die eine Stickstoffverbindung ungeeignet machen, der Ernährung gewisser Organismen zu dienen. Dreierlei grundsätzlich verschiedene Ursachen sind möglich.

1. Ursachen physikalischer Natur. Substanzen, die wasserunlöslich sind, werden nicht als Nährstoffe dienen können, desgleichen sehr schwer lösliche Stoffe. Ebenso hat nach Czapek der Dissoziationsgrad einer Verbindung eine wesentliche Bedeutung für ihren Stickstoffnährwert.

2. Ursachen chemischer Natur. Nur solche Stoffe können der Ernährung dienen, die der Organismus, dank seiner spezifischen Fähigkeiten, direkt oder indirekt zu arteigener Leibessubstanz umzuwandeln vermag. Diese Eigenschaft scheint z. B. einem großen Teil der parasitischen Mikroorganismen den Nitraten und Ammoniaksalzen gegenüber zu fehlen.

3. Ursachen toxischer Natur. Von diesen bemerkt schon Naegeli sehr richtig (l. c.): „Die Giftigkeit der Verbindungen ist eine durchaus relative Eigenschaft. . . . Demgemäß gibt es Gifte oder antiseptische Substanzen, welche in einer gewissen Konzentration die beste Nährlösung zur Ernährung untauglich machen, während sie in viel geringerer Konzentration selbst als Nahrung dienen.“ Ein vortreffliches Beispiel hierfür ist das Verhalten des Bacterium coli gegenüber dem Kaliumnitrit. (Siehe Tab. 6.)

Die toxischen Ursachen, die eine Stickstoffverbindung für die Ernährung eines Organismus wertlos machen, können aber wiederum von zweierlei Art sein. Es kann entweder das stickstoffhaltige Anion oder Kation giftig sein: Dies ist z. B. beim Kaliumnitrit der Fall. Oder aber es ist das stickstofffreie Anion oder Kation giftig. So ist die Minderwertigkeit des Ammonchlorids gegenüber dem Ammonphosphat als Nahrung für die untersuchten Bakterienarten zu erklären.

4. Ammonpositive und nitratpositive Typhusstämme.

Einige Versuchsreihen sollten mir ferner zeigen, ob die Eigenschaft nitrat- resp. ammonpositiven Wachstums bei den untersuchten Bakterien erblich ist, oder ob z. B. das von einer einzelnen nitratpositiven Bakterienkolonie abgeimpfte Bakterienmaterial bei neuerlicher Verimpfung auf Nitrattraubenzuckeragar nur ebenso spärlich aufkommt, wie die Typhusstammkultur. Außerdem war festzustellen, ob das Material einer sich mit Ammonstickstoff begnügenden Kolonie auch auf Nitrat als Stickstoffquelle ebenfalls bessere Entwickelung zeigt, als die Typhusstammkultur. Diese beiden Fragen werden durch die Tab. XVI—XIX beantwortet.

Von einer einzelnen, auf Kaliumnitrat-Traubenzuckeragar aufgekommenen Kolonie wird Material neuerlich auf den gleichen Nährboden überimpft. Diesen Stamm nenne ich im folgenden Typhus α. Die Tabelle XVI zeigt die Entwickelung der 3. Kulturgeneration auf Stammagar mit verschiedenen Stickstoffquellen.

Tabelle XVI.

Stammagar mit	Entwickelung nach		
	24 h	48 h	72 h
nichts	—	±	+
0,3-proz. Kaliumnitrat	±	+	+
0,24-proz. Kaliumnitrit	—	—	—
0,19-proz. Ammonsulfat	±	++	++
0,14-proz. Ammonphosphat	+	++	++
0,26-proz. weinsauren Ammon	—	±	++

Typhus α wächst demnach auf allen untersuchten Ammonnährböden und dem Kaliumnitratstammagar ganz vorzüglich und wesentlich besser als irgendeiner der von mir untersuchten, nicht durch Zuchtwahl gewonnenen Typhusstämme, ja sogar auf Stammagar allein ohne Zusatz einer eigenen Stickstoffquelle kommt er auf, was beweist, daß er sich mit den stickstoffhaltigen Verunreinigungen des Agars als Stickstoffnahrung begnügt. Nur auf dem Nährboden mit Kaliumnitritzusatz entwickelt er sich gar nicht.

Das gleiche Verhalten zeigen für 3 andere Typhusstämme die nächsten 3 Tabellen. Von den Typhusstämmen ist der als Typhus β bezeichnete von einer auf Ammoniumsulfat aufgekommenen Typhuskolonie in der bei Typhus α beschriebenen Art abgeimpft, Typhus γ von einer auf Ammoniumphosphat gewachsenen Kolonie und Typhus δ von einer solchen von weinsaurem Ammon abgeimpft. Alle 4 Stämme zeigen allen untersuchten Nährböden gegenüber das gleiche Verhalten, wie Typhus α.

Tabelle XVII. 3. Kulturgeneration von Typhus β.

Stammagar mit	Entwickelung nach		
	24 h	48 h	72 h
nichts	—	±	+
0,3-proz. Kaliumnitrat	±	+	+
0,24-proz. Kaliumnitrit	—	—	—
0,19-proz. Ammonsulfat	+	+	+
0,14-proz. Ammonphosphat	+	++	++
0,26-proz. weinsauren Ammon	+	++	++

Tabelle XVIII. 3. Kulturgeneration von Typhus γ.

Stammagar mit	Entwickelung nach		
	24 h	48 h	72 h
nichts	—	±	±
0,3-proz. Kaliumnitrat	±	±	±
0,24-proz. Kaliumnitrit	—	—	—
0,19-proz. Ammonsulfat	+	+	+
0,14-proz. Ammonphosphat	++	++	++
0,26-proz. weinsauren Ammon	+	++	++

Tabelle XIX. 3. Kulturgeneration von Typhus δ.

Stammagar mit	Entwickelung nach		
	24 h	48 h	72 h
nichts	—	—	+
0,3-proz. Kaliumnitrat	±	+	+
0,24-proz. Kaliumnitrit	—	—	—
0,19-proz. Ammonsulfat	++	++	++
0,14-proz. Ammonphosphat	++	++	++
0,26-proz. weinsauren Ammon	++	++	++

Die in den Versuchen Tab. XVI—XIX auf Nitrat- resp. Traubenzuckeragar in 3. Kulturgeneration aufgekommenen Typhusstämme mußten nun noch zur Kontrolle identifiziert werden. Herr cand. med. Cančik des deutschen Hygienischen Instituts war so liebenswürdig, mir diese Arbeit abzunehmen. Alle 4 Stämme erwiesen sich gegenüber den üblichen Differentialnährböden als typische Typhusstämme. Eine Bläuung von Lackmusmolke, wie sie van Loghem bei seinen ammonpositiven Typhusstämmen beschreibt, konnte nicht festgestellt werden. Von Typhusserum des k. k. Serotherapeutischen Instituts in Wien werden alle 4 Stämme bis zur Titergrenze 1:8000 agglutiniert.

Somit steht fest, daß die Eigenschaft einzelner Typhusbakterien, ihren Stickstoffbedarf auch aus Nitraten und Ammoniaksalzen zu decken, erblich ist.

Ferner gedeihen von Nitrattraubenzuckeragar gezüchtete Stämme auch auf Ammon-, von Ammontraubenzuckeragar gezüchtete Stämme auch auf Nitrattraubenzuckeragar sehr gut.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse.

A. Die einzelnen Bakterien der sogenannten Typhus-Coli-Gruppe zeigen typische Verschiedenheiten in ihrem Vermögen, verschiedene Stickstoffverbindungen als Nährstoffe zu verwerten. B. paratyphi A ist eine Peptonbakterie, hat jedoch amidopositive Stämme. B. typhi ist eine Amidobakterie mit ammon- und nitratpositiven Stämmen, B. typhi murium eine Ammonbakterie. B. enteritidis Gärtner, coli und paratyphi B sind nach unseren Versuchen Nitrobakterien. Vibrio cholerae und der B. der Hühnercholera sind Amidobakterien mit ammonpositiven Stämmen. B. dysenteriae Flexner und Y sind Ammonbakterien mit nitratpositiven Stämmen, B. dysenteriae Shiga-Kruse ist eine Amidobakterie mit ammonpositiven Stämmen.

B. Ammonsulfat, Ammonphosphat oder weinsaures Ammon in den im Texte der vorliegenden Arbeit angegebenen Konzentrationen, unserer Stammlösung zugesetzt, geben einen vorzüglichen Differentialnährboden (mit oder ohne Agar) zur Unterscheidung von B. paratyphi A und B.

C. Der Stickstoffnährwert der verwendeten Ammoniakverbindungen nimmt vom ersten zum letzten Gliede der folgenden Reihe zu: Ammonchlorid, kohlensaures Ammon, Ammonsulfat, Ammonphosphat, milchsaures Ammon, weinsaures Ammon.

D. Bezüglich der Stickstoffaufnahme verhalten sich die untersuchten Bakterien ganz ähnlich, wie der von Czapek untersuchte Schimmelpilz Aspergillus niger.

E. Auf Nitrat- oder Ammonnährböden aufgekommene Typhuskolonien geben, weitergezüchtet, Typhustämme mit allen sonstigen Eigenschaften typischer Typhusstämme, die jedoch sowohl auf Nitrat-, als auch auf Ammontraubenzuckeragar sehr üppig gedeihen. (G. C.)

Inhalt.

Adam, A., Antikörper im Ruhrstuhle, S. 3.

von Angerer, Zum Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum. Vorläufige Mitteilung, S. 1.

Hundeshagen, Karl, Das Antiformin-Anreicherungsverfahren und die neuesten Verbesserungsvorschläge, S. 14.

Kisch, Bruno, Die Verwertbarkeit verschiedener chemischer Verbindungen als Stickstoffnahrung für einige pathogene Bakterien, S. 27.

An die Herren Mitarbeiter!

Da die jetzigen Verhältnisse in den Druckereien, vor allen Dingen aber die sich empfindlich bemerkbar machende Papierknappheit, das Erscheinen auch der wissenschaftlichen Zeitschriften unliebsam beeinflussen, sehen sich die Unterzeichneten veranlaßt, an die Herren Mitarbeiter die Bitte zu richten, sich bei der Abfassung ihrer Arbeiten auf das unbedingt Notwendige und wirklich Neue zu beschränken und die Manuskripte recht deutlich, am besten mit der Schreibmaschine, zu schreiben.

Es ist, wenn ein regelmäßiges und vor allen Dingen auch rasches Erscheinen der eingelieferten Abhandlungen ermöglicht werden soll, mit größter Sorgfalt auf folgende Punkte zu achten:

1) Arbeiten, die einen Umfang von mehr als $2^1/_2$ Druckbogen ergeben, sind unbedingt zu vermeiden. Es empfiehlt sich daher, sich den gegenwärtigen Verhältnissen durch möglichste Kürze anzupassen.

2) Abbildungen im Texte, vor allen Dingen aber Tafeln, sind auf das Allernötigste zu beschränken, wobei noch darauf zu achten ist, daß ein möglichst einfaches Reproduktionsverfahren gewährleistet ist.

3) Umfangreiche Literaturangaben, geschichtliche Einleitungen, Krankengeschichten, allzu eingehende Beschreibungen von Präparaten, umfangreiche Tabellen, Kurven, Sektionsprotokolle usw. sind möglichst zu vermeiden oder müssen unter Umständen von der Redaktion gekürzt oder gestrichen werden.

4) Die Zahl der Sonderabzüge ist mit Rücksicht auf die große Papiernot möglichst auf die vom Verlage vorgesehene Anzahl von 20 Exemplaren zu beschränken.

Verlag und Redaktion
des Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde
und Infektionskrankheiten.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 2.
Ausgegeben am 12. Oktober 1918.

Ueber die Pentosespaltung der Bakterien der Typhus-Paratyphus-Gruppe.

[Mitteilung aus dem k. u. k. Garnisonspital No. 22 in Nagyszeben, Ungarn (Spitalskommandant: Dr. L. Deutsch, Generalstabsarzt).]

Von Dr. **Wilhelm Stern**,
Universitätsassistent, Vorstand des chemischen und bakteriologischen Laboratoriums.

Im folgenden soll ein Moment aus der Biochemie der Typhus-Paratyphus-Gruppe hervorgehoben, die Pentosespaltung dieser Bakterien studiert und mit einer interessanten Beobachtung auch für eine diagnostisch verwertbare Methode Grund zu schaffen angestrebt werden.

In den Jahren 1900—1903, als die ersten europäischen Paratyphusfälle von Schottmüller, Brion und Kayser beschrieben wurden, konnten die Paratyphusbazillen nur auf Grund ihrer gasbildenden Fähigkeit kulturell differenziert werden. Es ging aber aus den systematischen Untersuchungen hervor, daß die Gasbildung keine ständige Eigenschaft derselben ist. Die Differenzierung der vereinzelten Paratyphusrepräsentanten, der Paratyphus A- und Paratyphus B-Bazillen, verursachte aber eine viel größere Schwierigkeit, so daß in dieser Beziehung nur auf die serologische Methode verwiesen werden mußte.

Der Weltkrieg mobilisierte große Volksmassen von allen Seiten der Welt; die Paratyphuserkrankungen vermehrten sich, und parallel mit dem Erscheinen der Fälle tauchte die Frage der kulturellen Differenzierung wiederum auf.

Schmitz und Kirschner suchen die Paratyphus A- und Paratyphus B-Bazillen auf der Grundlage zu differenzieren, daß der üppiger wachsende Paratyphus B-Bazillus die Traubenzucker-Nutrose-Lösungen zur Gerinnung bringt, der Paratyphus A-Bazillus diese Eigenschaft aber nicht besitzt. Lehmann bewies dagegen, daß der Paratyphus A-Bazillus im gegebenen Falle in Traubenzucker-Nutrose-Lösungen auch eine Gerinnung hervorzurufen fähig ist. Denselben Fehler haben die Neutralrot-Traubenzucker-Nährböden (Ravenna); der Paratyphus B soll hier den Farbstoff des Nährbodens reduzieren: aber dieselbe Leistung kann auch der Paratyphus A ausüben, nur etwas langsamer.

Bieling empfahl den durch Paratyphus A-Bazillen schwerer angreifbaren Galaktoseagar als Differenzierungsnährboden. Er erwähnt auch, daß seine Paratyphus A-Stämme die Xylose nicht spalteten. Svestka benutzte einen mit wenig Dextrose versetzten Galaktoseagar, damit auch die Gasbildung der Paratyphusbazillen veranschaulicht wird.

Vor einem Jahre befaßte ich mich, anschließend an die Beschreibung eines neu zusammengesetzten Nährbodens, näher mit dieser Frage und suchte absolute Merkmale aufzufinden, mit Hilfe deren die einzelnen Repräsentanten der Typhus-Paratyphus-Gruppe mit Sicherheit unterschieden werden konnten. Meine mit alten Laboratoriumsstämmen angestellten Versuche ergaben, daß die Glieder dieser Bakteriengruppe betreffs der Pentosespaltung absolute Differenzen zeigen.

Von den 2 Hauptrepräsentanten der Pentosen wird die Xylose nur durch die Paratyphus A-Bazillen angegriffen, während die Paratyphus B-Bazillen gleichmäßig beide Pentosen zersetzen, wie folgendes Schema zeigt:

Bakterienart	Zuckerspaltende Fähigkeit	
	Xylose	Arabinose
B. typhi	+	—
B. paratyphi A	—	+
B. paratyphi B	+	+

Es wurde aber schon damals erwähnt, daß dieses Schema nur unter Bedingungen anzunehmen ist, denn solange, bis die Frage auf breiter Basis mit alten und frisch gezüchteten Stämmen nicht beleuchtet ist, kann man keine objektive Stellung hierzu einnehmen.

Ich bewahrte daher die interessanteren, von mehreren Tausenden Untersuchungen herstammenden Kulturen auf und erhielt so eine ziemlich reiche Sammlung von Kulturen, so daß die Frage teils mit diesen frisch gezüchteten Stämmen, teils mit meinen alten, größtenteils Musealstämmen aufs neue einer genauen Prüfung unterworfen werden konnte.

Die Genealogie der verwendeten alten Stämme ist folgende:

Typhus I. Alter Laboratoriumsstamm.
Typhus II. Aus Blut vor 4 Jahren ausgezüchteter Stamm.
Typhus III. Stamm aus der Králschen Sammlung.
Typhus IV. „ „ „ „ „
Paratyphus A I. Alter Laboratoriumsstamm.
Paratyphus A II. Stamm aus der Králschen Sammlung.
Paratyphus A III. „ „ „ „ „
Paratyphus A IV. Stamm aus dem Pathologischen Institut der Universität Kolozsvár.
Paratyphus B I. Alter Laboratoriumsstamm.
Paratyphus B II. Stamm aus der Králschen Sammlung.
Paratyphus B III. „ „ „ „ „
Paratyphus B IV. Stamm aus dem Pathologischen Institut der Universität Kolozsvár.
B. enteritidis. Stamm aus der Králschen Sammlung.

Die Abstammung und das Alter der frisch ausgezüchteten Reinkultur ist aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I.

Typhus-Stämme			Paratyphus A-Stämme			Paratyphus B-Stämme		
Nummer	Ausgangsmaterial	Zeitpunkt der Auszüchtung	Nummer	Ausgangsmaterial	Zeitpunkt der Auszüchtung	Nummer	Ausgangsmaterial	Zeitpunkt der Auszüchtung
6	Stuhl	20. Jan. 1917	26	Stuhl	30. Dez. 1916	12	Stuhl	21. Dez. 1916
27	„	20. Jan. 1917	11	„	4. Jan. 1917	13	„	23. Dez. 1916
28	Blut	5. Jan. 1917	16	„	3. Jan. 1917	29	„	10. Jan. 1917
57	„	5. Febr. 1917	18	Blut	11. Jan. 1917	37	„	4. Jan. 1917
112	„	3. April 1917	22	Stuhl	16. Jan. 1917	51	„	15. Febr. 1917
113	„	6. Juni 1917	23	Blut	26. Jan. 1917	52	„	22. Febr. 1917
122	„	16. Juni 1917	110	„	2. April 1917	77	„	1. März 1917
123	„	17. Juni 1917	34	Stuhl	4. Jan. 1917	82	„	19. März 1917
124	„	27. Juni 1917	48	Blut	30. Jan. 1917	85	„	14. März 1917
125	Urin	28. Juni 1917	56	„	5. Febr. 1917	99	Eiter	18. März 1917
126	„	29. Juni 1917	69	Stuhl	3. Jan. 1917	106	Stuhl	14. März 1917
127	„	29. Juni 1917	75	„	13. Febr. 1917	107	„	23. März 1917
128	Blut	30. Juni 1917	86	„	1. März 1917	109	Urin	23. April 1917
129	„	1. Juli 1917	90	Urin	24. Febr. 1917	114	„	17. Juni 1917
130	„	1. Juli 1917	103	Stuhl	9. März 1917	143	Blut	20. Juni 1917
131	„	1. Juli 1917	104	„	12. März 1917	144	„	30. Juni 1917
132	„	3. Juli 1917	108	„	18. März 1917	145	„	30. Juni 1917
133	„	3. Juli 1917	115	Blut	6. Juni 1917	149	„	30. Juni 1917
134	Stuhl	5. Juli 1917	116	„	8. Juni 1917	100	Milch	20. April 1916
135	„	6. Juli 1917	117	„	13. Juni 1917	150	Blut	7. Juli 1917

Die Wahl der zur Untersuchung verwendeten Nährböden spielt bei der Untersuchung der Zuckerspaltungsfähigkeit, außer den Bakterien-

stämmen, eine bedeutende Rolle. Dasselbe Bakterium kann, je nach dem Aggregatszustande des Nährbodens, wie auch nach dem als Indikator benutzten Farbstoffe, mit demselben Zucker oder mehrwertigen Alkohol ein verschiedenes Verhalten nicht nur betreffs der Reaktionszeit, sondern auch der Reaktion selbst zeigen.

So ist es verständlich, daß der Lackmus-Glyzerin-Agar durch den Typhusbazillus nicht gerötet, der Fuchsin-Glyzerin-Agar aber durch denselben Mikroorganismus gerötet wird. Die bei der Glyzerinspaltung entstandenen Stoffwechselprodukte sind natürlich hauptsächlich von Aldehydnatur und können nur durch den auf Aldehyde gut reagierendem Endoschen Nährboden veranschaulicht werden.

Von den bei der Nährbodenvorbereitung üblichen Farbstoffen kommen Lackmus, Neutralrot und das durch Natriumsulfit entfärbte Fuchsin, sowie die Fuchsinschwefeligsäure in Betracht. Diese sind keine Reagentien von gleichem Werte. Lackmus dient zur Veranschaulichung der sauren Stoffwechselprodukte, durch Neutralrot wird die Reaktion des Nährbodens auch zur Demonstration gebracht, Fuchsinschwefeligsäure ist ein hervorragendes Reagens der Aldehyde.

Der Aggregatzustand ist für die Reaktionszeit von Bedeutung; die festen Nährböden haben den Vorteil, daß die Bakterien, welche in Kolonien wachsen, auch die biochemischen Leistungen zwar nur stellenweise, aber desto intensiver zeigen. In halbfestem Nährboden kommt noch hinzu, daß auch die Gasbildung darin vorzüglich zur Beobachtung kommt. Die flüssigen Nährböden sind billig, leicht herstellbar und geben im allgemeinen eine schöne, elegante Farbenreaktion.

Aus diesem kurzen Vergleiche wird auch ersichtlich, daß man sich bei der Prüfung der Zuckerspaltungsfähigkeit eines Bakteriums nicht auf einen Nährboden beschränken darf, sondern gleichzeitig mit mehreren Nährböden den Versuch machen muß.

a) Prüfung der Pentosespaltung mit Fuchsinnährböden.

Die Fuchsinnährböden finden heutzutage ausgebreitete Verwendung. Sie sind billig, leicht handlich, ersetzen den in Kriegszeiten schwer erhältlichen Lackmus und geben dabei eine viel empfindlichere Reaktion als die Lackmusnährböden.

Zur Untersuchung der Pentosespaltung wurden die Fuchsinnährböden in fester (Endo), halbfester und flüssiger (Stern) Form verwendet.

Der Fuchsinagar wurde nach Originalvorschrift mit $1^1/_2$ Proz. Agar- und $^1/_2$ Proz. Pentosegehalt dargestellt, der halbfeste Fuchsinagar aber mit $^1/_3$ Proz. Agargehalt.

Die Vorschrift zur Herstellung der Fuchsinbouillon ist folgende: 100 ccm Fleischbrühe (oder Fleischextraktlösung) werden nach Zusatz von 1 Proz. Pepton und $^1/_2$ Proz. Kochsalz bis zum Phenolphthaleinpunkt alkalisiert und mit 0,2 ccm einer 10-proz. Fuchsinlösung und 2 ccm einer 10-proz. frisch hergestellten Natriumsulfitlösung versetzt. Die beinahe farblose Flüssigkeit wird mit einigen Tropfen einer wässerigen $^1/_3$-proz. Chrysoidinlösung schwach überfärbt und der fragliche Alkohol oder das Kohlehydrat in $^1/_2$-proz. Menge zugesetzt. Die Fuchsinbouillon wird dann in Eprouvetten verteilt und sterilisiert.

Aus diesen 3 Nährböden wurde mit Xylose und Arabinose je eine Versuchsreihe angestellt und die Pentosespaltung der alten und frisch ausgezüchteten Kulturen getrennt untersucht. (Tab. II u. III.)

Die Zuckerspaltung wurde durch die intensive Rötung des Nährbodens gekennzeichnet; in dem halbfesten Nährboden konnte auch die Gasbildung gut beobachtet werden. Jedoch erfolgte letztere bei Paratyphus B-Stämmen nicht immer in strenger Gesetzmäßigkeit.

Tabelle II.
Versuche mit alten Stämmen.

Bakterium	Fuchsinagar + $^1/_2$ Proz.		Halbfester Fuchsinagar + $^1/_2$ Proz.		Fuchsinbouillon + $^1/_2$ Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus I, II, III, IV	+	—	+	—	+	—
Paratyphus A I, II, III, IV	—	+	—	++	—	+
Paratyphus B I, II, III, IV	+	+	++	++	+	+

+ = Rötung, ++ = Rötung und Gasbildung, — = unverändert.

Tabelle III.
Versuche mit frisch ausgezüchteten Stämmen.

Bakterium	Fuchsinagar + $^1/_2$ Proz.		Halbfester Fuchsinagar + $^1/_2$ Proz.		Fuchsinbouillon + $^1/_2$ Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus 6, 27, 28, 57, 112, 113, 122, 123, 134, 125, 126, 127, 128, 129, 130	Rötung	unverändert	Rötung	unverändert	Rötung	unverändert
Paratyphus A 11, 16, 18, 22, 23, 26, 34, 48, 56, 69, 75, 86, 90, 103, 104, 115, 116, 117	unverändert	Rötung	unverändert	Rötung und Gasbildung	unverändert	Rötung
Paratyphus B 12, 13, 29, 37, 51, 52, 77, 82, 85, 99, 106, 107, 109, 114, 143, 144	Rötung	Rötung	Rötung und Gasbildung	Rötung und Gasbildung	Rötung	Rötung

Die Beobachtung dauerte 6—120 Stunden. Die schnellste positive Reaktion trat nach 6 Stunden ein; im allgemeinen aber war sie nach 24 Stunden in jedem Falle deutlich. In den negativen Fällen zeigte sich nicht die geringste Rötung, selbst nach 120 Stunden; hier ist die Zuckerspaltung ausgeblieben.

Die Resultate bewiesen also die Richtigkeit des in der Einleitung erwähnten Schemas. Bei den Typhusbazillen fehlt das Arabinose spaltende, bei Paratyphus A-Bazillen dagegen das Xylose spaltende Ferment, während die Paratyphus B-Bazillen sowohl Xylose wie Arabinose spaltendes Ferment besitzen.

b) Prüfung der Pentosespaltung mit Neutralrotnährböden.

Das Neutralrot, durch Rothberger in die bakteriologische Technik eingeführt, wird noch lange nicht in dem Maße benutzt, wie es seine vorteilhaften Eigenschaften verdienen. Es ist lichtunempfindlich, reagiert gut auf Säuren und Reduktionsprozesse.

Zur Herstellung von flüssigen Differenziernährböden benutzte zuerst Ravenna das Neutralrot und schlug vor, die Neutralrottraubenzucker-

Bouillon zur Differenzierung der Paratyphus A- und Paratyphus B-Bazillen zu verwenden.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Traubenzucker durch Xylose und Arabinose ersetzt und nur die absoluten Kulturdifferenzen berücksichtigt. Dabei wurden zweierlei Arten von Neutralrotnährböden benutzt, nämlich halbfester Agar nach Oldekop und Bouillon nach Ravenna. Der Nährboden wurde so lange alkalisiert, bis seine Farbe in Orange überging. Der Zuckerabbau, die positive Reaktion, wurde durch den Umschlag der Farbe Rot in Orange versinnlicht. Das nachherige Auftreten einer fluoreszierenden Gelbfärbung ist ein Zeichen der vorgegangenen Reduktion.

Die Versuche wurden auch hier in 2 Reihen mit frischen und alten Stämmen durchgeführt; die Resultate sind aus Tab. IV und V ersichtlich.

Tabelle IV.
Versuche mit alten Stämmen.

Bakterium	Halbfester Neutralrotagar + 1/2 Proz.		Neutralrotbouillon + 1/2 Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus I, II, III, IV	+	—	+	—
Paratyphus A I, II, III, IV	—	++	—	+*
Paratyphus B I, II, III, IV	+++	+++	+*	+*

+ = Rötung, ++ = Rötung und Gasbildung, +++ = Rötung, Gasbildnng und Reduktion, — = unverändert, +* später gelbe Fluoreszierung besonders bei Paratyphus B-Stämmen.

Tabelle V.
Versuche mit frisch ausgezüchteten Stämmen.

Bakterium	Halbfester Neutralrotagar + 1/2 Proz.		Neutralrotbouillon + 1/2 Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus 6, 27, 28, 57, 112, 113, 122, 123, 124, 125, 130, 131, 132, 133, 134	Rötung	unverändert	Rötung	unverändert
Paratyphus A 11, 16, 18, 22, 23, 26, 34, 48, 56, 69, 103, 104, 108, 115	unverändert	Rötung und Gasbildung	unverändert	Rötung, später in einig. Röhrchen Fluoreszierung
Paratyphus B 12, 13, 29, 51, 52, 77, 82, 85, 99, 106, 107, 145, 149	Rötung, Gasbildung und Reduktion	Rötung, Gasbildung und Reduktion	Rötung, später gelbe Fluoreszierung	Rötung, später gelbe Fluoreszierung

Es zeigten demnach die alten und frischen Stämme betreffs der Pentosespaltung eindeutiges biochemisches Verhalten. Der Typhusbazillus zersetzt Xylose und Arabinose nicht; der Paratyphus A-Bazillus aber vergärt unter Gasbildung die Arabinose, läßt aber die Xylose unverändert; der Paratyphus B-Bazillus vergärt beide Pentosearten unter

Gasbildung und Reduktion. Das Auftreten der positiven Reaktion nimmt 12—18 Stunden in Anspruch. Nach 24 Stunden war die Reaktion in der Regel ausgesprochen. Bei negativen Fällen änderte sich die Farbe des Nährbodens nach Ablauf von 5 Tagen nicht.

c) Prüfung der Pentosespaltung mit Lackmusnährböden.

Der Lackmus besitzt gegenüber den Anilinfarbstoffen die vorteilhafte Eigenschaft, daß er in alkalischer Lösung keinen Niederschlag bildet, lichtunempfindlich ist und mit der Veränderung der chemischen Reaktion eine sehr empfindliche Farbenänderung gibt. Dagegen hat er den Nachteil, daß er in alkalischer Lösung in der Wärme leicht reduzierbar ist und so als Indikator seine Bedeutung verliert.

Es kommt sehr oft vor, besonders in flüssigen Lackmusnährböden, z. B. in Buchners Lackmusbouillon, wo die Berührung zwischen dem Lackmus und dem reduzierenden Kohlehydrat oder Pepton viel inniger ist, daß der Lackmus nach kurzer Sterilisierung sich reduziert und seine Farbe verliert. Die Pentosen sind nun in hohem Maße reduzierende Substanzen, und so war die Herstellung der Pentose-Lackmusnährböden mit großer Schwierigkeit verbunden.

Durch die Modifikation von Barsiekow, den Ersatz des reduzierenden Peptons mit dem Natriumsalze des sauren Kaseins (Nutrose), wurde diese Aufgabe in keiner Weise erleichtert. Deshalb wurde die besonders sterilisierte Lackmuslösung der Grundstoffbouillon extra hinzugegeben, und es wurde, um einer Zersetzung des Lackmus vorzubeugen, auf weitere Sterilisation verzichtet.

In dieser Form ist das Verfahren natürlich für die allgemeine Praxis nicht brauchbar, da die Sterilität des Nährbodens nicht garantiert werden kann. Diese Versuche hatten aber nur den theoretischen Zweck, zu beweisen, ob die bei der Pentosespaltung entstandenen Stoffwechselprodukte von saurer Natur sind.

Die Herstellung des Pentose-Lackmusagars gelang leichter, weil der Lackmus in festeu Nährböden sich als widerstandsfähiger erwies.

Die Versuche wurden in 2 Reihen, mit alten und frischen Stämmen, durchgeführt und Lackmusbouillon-, Lackmusnutrose- und Lackmusagarkulturen angelegt (Tab. VI und VII).

Tabelle VI.
Versuche mit alten Stämmen.

Bakterium	Lackmusagar + $^1/_2$ Proz.		Lackmusbouillon + $^1/_2$ Proz.		Lackmus-Nutroselösung + $^1/_2$ Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus I, II, III, IV	+	—	+	—	+	—
Parathyphus A I, II, III, IV	—	+	—	+	—	+
Paratyphus B I, II, III, IV	+	+	+	+	+	+

\+ = Rötung, — = unverändert.

Tabelle VII.
Versuche mit frisch ausgezüchteten Stämmen.

Bakterium	Lackmusagar + 1/2 Proz.		Lackmusbouillon + 1/2 Proz.		Lackmus-Nutroselösung + 1/2 Proz.	
	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose	Xylose	Arabinose
Typhus 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129	Rötung	unveränd.	Rötung	unveränd.	Rötung	unveränd.
Paratyphus A 26, 34, 75, 86, 103, 104, 115, 116, 117, 108	unveränd.	Rötung	unveränd.	Rötung	unveränd.	Rötung
Paratyphus B 51, 52, 77, 82, 85, 99, 107, 109, 143, 144	Rötung	Rötung	Rötung	Rötung	Rötung	Rötung

Die Reaktionen in Lackmusnährböden sind identisch mit jenen der Neutralrot- und Fuchsinnährböden; die bei der Pentosespaltung gebildeten Stoffwechselprodukte sind also von saurer Natur.

Die Farbenreaktion war in mehreren Fällen nicht entsprechend scharf; die Reaktionszeit verzögerte sich auch zum Beweise der abgeschwächten Reaktionsfähigkeit des Lackmus. Im allgemeinen bewährten sich die Lackmusnährböden am wenigsten zur Veranschaulichung der Pentosespaltung. Gerinnung wurde in Nutroselösungen nicht beobachtet.

Nach eindeutigen Resultaten meiner Versuche zeigen die einzelnen Repräsentanten der Typhus-Paratyphus-Gruppe betreffs der Pentosespaltung charakteristische Verschiedenheiten. Der Typhusbazillus, durch den die Xylose gespalten wird, ist nicht fähig, die Arabinose anzugreifen, dagegen ist der Paratyphus A-Bazillus, durch den die Arabinose mit ziemlich großer Intensität unter Gasbildung zersetzt wird, gegen Xylose wirkungslos. Der Paratyphus B-Bazillus vergärt beide Pentosearten gleichmäßig.

Die Frage wurde mit so großem Versuchsmaterial studiert, und die Resultate sind so eindeutig, daß diese Tatsache auf eine praktische Verwertung Anspruch erheben kann. Die Untersuchung der Pentosespaltung kann daher bei der näheren Bestimmung eines ausgezüchteten Stammes wichtige diagnostische Merkmale liefern.

Als solcher Differenzierungsnährboden bewährte sich am besten der halbfeste Neutralrotagar mit 1/3 Proz. Agar- und 1/2 Proz. Pentosegehalt. Besonders bei Massenuntersuchungen war auch die Fuchsinbouillon verwendbar.

Da Xylose und Arabinose zu den teueren und schwer erhältlichen Kohlehydraten gehören, so war mein Verfahren zwecks Materialersparnis folgendes:

Der mit 1/3 Proz. Agar- und 1/2 Proz. Pentosegehalt hergestellte Neutralrotagar wurde in kleine Agglutinationsröhrchen verteilt. In diesen Röhrchen wurden Stichkulturen aus den zu untersuchenden Stämmen angelegt und nach 24 Stunden die Rötung, Gasbildung und eventuell Reduktion untersucht. Die Versuchsresultate waren immer mit

sichtlichem Erfolge verwertbar. Sie haben die Ergebnisse der üblichen Untersuchungsmethoden nicht nur ergänzt, sondern öfters gerade auf den Versuchsfehler hingewiesen, der infolge einer Paraagglutination oder anderer Momente in die Untersuchung sich eingeschlichen hatte.

Es ist aber auch vom theoretischen Standpunkte eine sehr feine und interessante Erscheinung, daß einander so nahe verwandte Mikroorganismen gegen Stoffe, welche in ihrer Konstitution einander so nahestehen, so entgegengesetztes Verhalten zeigen. In der Bakteriologie sind zwar viele ähnliche Beispiele zu finden, jedoch konnte die Ursache noch nicht festgestellt werden; es ist noch eine offene Frage, ob es sich hier um eine von dem Bakterienkörper unabhängige Fermentwirkung, oder um einen biochemischen Prozeß im engeren Sinne des Wortes handelt.

Neuerdings ist die Auffassung immer mehr verbreitet, daß der Typhusbazillus der Erreger einer in Europa endemischen Erkrankung, der Paratyphus A-Bazillus derjenige der aus den Tropen eingeschleppten und dort endemischen Erkrankung sei (Lehmann). Es wäre vielleicht eine nicht unbegründete und phantastische Annahme, den Zusammenhang zwischen den xylosehaltigen Kohlehydraten der europäischen Vegetation und der Xylosespaltungsfähigheit der Typhusbazillen einerseits, zwischen den arabinosehaltigen Kohlehydraten der tropischen Flora und der Arabinose spaltenden Fähigkeit der Paratyphus A-Bazillen andererseits zu suchen.

Zusammenfassung.

1) Die Typhusbazillen zersetzen Xylose, Arabinose dagegen nicht.

2) Die Paratyphus A-Bazillen spalten Arabinose unter Gasbildung; Xylose wird durch sie nicht angegriffen.

3) Durch die Paratyphus B-Bazillen werden sowohl Xylose, wie auch Arabinose gespalten, und zwar in der Mehrzahl der Fälle mit Gasbildung und Reduktion.

4) Die Pentosespaltung gibt ein absolut charakteristisches und bei der Differenzierung der Typhus-Paratyphusbakterien vorteilhaft verwertbares, diagnostisches Merkmal.

Literatur.

1) Barsiekow, Wien. klin. Rundsch. 1901. No. 2.
2) Bieling, Deutsch. med. Wochenschr. 1916. S. 531.
3) Brion u. Kayser, München med. Wochenschr. 1902. S. 284.
4) Buchner, Arch. f. Hyg. Bd. 3. 1885.
5) Endo, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. S. 109.
6) Lehmann, München med. Wochenschr. 1916. S. 97.
7) Oldekop, Bull. Instit. Pasteur. 1904.
8) Ravenna, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. S. 526.
9) Rothberger, Britt. med. Journ. 1901. p. 400.
10) Schmitz u. Kirschner, München med. Wochenschr. 1916. S. 5.
11) Schottmüller, Deutsch. med. Wochenschr. 1900. S. 511.
12) Stern, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 73. S. 781.
13) Svestka, Wien. klin. Wochenschr. 1917. No. 17.

(G. C.)

Zur Systematik der einheimischen Stechmücken.

Von Dr. **Fritz Eckstein,** zurzeit Feldhilfsarzt, Straßburg i. E.

Mit 4 Figuren im Text.

1. Vorläufige Mitteilung: Die Weibchen.

Bei den in der Umgebung von Straßburg i. E. in den letzten Jahren durchgeführten Arbeiten zur Bekämpfung der Stechmücken zeigte sich im Laufe der Zeit, daß ein wirklicher Erfolg nur dann erzielt werden kann, wenn die einzelnen Arten und ihre Lebensweise genau bekannt sind. Da die bisher in der deutschen Literatur vorliegenden Angaben zur sicheren Bestimmung der Arten nicht ausreichten, wurde ich von dem Leiter der Arbeiten, Herrn Stabsarzt Prof. Dr. Bresslau, beauftragt, über die Systematik und Lebensweise unserer einheimischen Culiciden Untersuchungen anzustellen. Auch an dieser Stelle spreche ich ihm für seine mannigfache Unterstützung meinen wärmsten Dank aus.

Die folgenden Zeilen geben keineswegs eine ausführliche Beschreibung der Arten oder ihrer Lebensweise. Sie sollen vielmehr nur dazu dienen, die sichere Bestimmung der Arten nach leicht erkennbaren, unveränderlichen Merkmalen zu ermöglichen. Eine ins einzelne gehende Darstellung behalte ich mir für später vor.

Ueber das Untersuchungsmaterial ist kurz so viel zu sagen, daß alle hier behandelten Arten, mit Ausnahme von Culiseta glaphyroptera Schiner, Culicada annulipes Meigen und Culicella Theobaldi Meijere, die ich bisher nur als Imagines bzw. als Larven gefunden habe, von mir aus ihren Larven, meist in großer Zahl, gezüchtet worden sind, viele auch aus ihren Eiern. Es sind mir daher meist alle Entwickelungsstände der einzelnen Spezies bekannt, nur von wenigen fehlen noch einige Glieder. Gewöhnlich wurde von jeder Larvenform eine Reihe gleicher Exemplare in kleinen, etwa 5 cm hohen, ca. 20 ccm fassenden Zylindergläschen einzeln aufgezogen. In diese Gläschen kam an den Boden etwas Schlamm, darüber Wasser. Die Larven wurden einzeln eingesetzt und das Glas durch einen Korken verschlossen, der täglich einmal, zum Zwecke der Erneuerung der Atemluft, abgehoben wurde. Ebenso wurde, zum Studium etwaiger Variationen, mit Larven verfahren, die in irgendeiner Beziehung vom Bau der typischen Formen abwichen. Auf diese Weise gewann ich von den meisten Arten eine Reihe sicherer Exemplare, deren letzte Larven- und Puppenhäute, die nach der Häutung bzw. dem Verpuppen oder Ausschlüpfen an der Oberfläche des Wassers schwimmen, konserviert wurden. Andererseits isolierte ich im Freien gefangene Weibchen, indem ich sie, je nach der Art, in besonders zugerichtete Gläser verbrachte und fütterte. Meist legten sie dann in kurzer Zeit ihre Eier ab, die dann wieder sicher bestimmbare Larven lieferten. So vermochte ich einmal die einzelnen Arten mit Bestimmtheit voneinander zu trennen, dann aber auch Variationen der Larven und Imagines festzustellen.

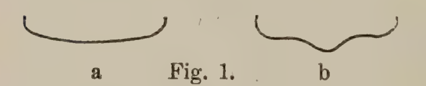
Zur systematischen Einteilung unserer Stechmücken möchte ich ganz kurz folgendes bemerken:

Die amerikanischen Forscher Howard, Dyar und Knab[1]) trennen die Familie der Culicidae in die Subfamilien der Corethrinae und Culicinae, und letztere wieder in die Tribus Sabethini und Culicini. Die Culicini endlich zerlegen sie in 4 Unterabteilungen: Deinoceritines, Megarhinines, Culicines und Anophelines. Zu den Culicines gehören 11 Gattungen, nämlich Culex, Carollia, Lutzia, Culiseta, Mansonia, Psorophora, Aëdes[2]), Haemagogus, Orthopodomyia, Uranotaenia und Aëdomyia. Die Anophelines werden in Anopheles und Coelodiazesis getrennt. Von den genannten Gattungen finden sich hier bei Straßburg: Culex, Culiseta, Mansonia, Aëdes, Anopheles und Coelodiazesis. Die Subtribus Deinoceritines und Megarhinines sind hier nicht vertreten.

Martini[3]), der als erster deutscher Entomologe die im allgemeinen gut begründeten Ansichten der amerikanischen Forscher übernahm, bildet für die deutschen Arten einzelne Gruppen, indem er die Gattungen Culex und Culiseta zu der Culex-Gruppe, Anopheles und Coelodiazesis zu der Anopheles-Gruppe zusammenzieht, die Arten der Gattungen Aëdes (+ Culicada) und Mansonia aber als selbständige Gruppen beibehält.

Wenn wir nun untersuchen, welche Unterschiede zwischen den Gattungen zur Bildung derselben und der einzelnen Gruppen geführt haben, so ergibt sich folgendes:

Die Gattungen Culex, Culiseta[4]) und Mansonia legen ihre Eier in zusammenhängenden Gelegen auf die Oberfläche des Wassers; Anopheles und Coelodiazesis legen ihre mit seitlichen Schwimmern ausgestatteten Eier einzeln auf die Wasseroberfläche; die Arten der Gruppen Aëdes und Culicada legen die Eier, die keinerlei Schwimmvorrichtungen tragen, auf den feuchten Boden. Die Larven der Gattungen Anopheles und Coelodiazesis haben kein verlängertes Atemrohr, während die Larven von Aëdes, Culicada, Culex, Culiseta und Mansonia wohlausgebildete Atemröhrchen aufweisen. Auf die Unterschiede im einzelnen werde ich bei der Beschreibung der Larven in einer folgenden Mitteilung zurückkommen.



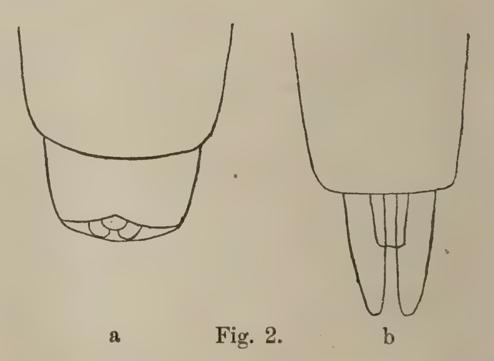


Fig. 1. Schildchen: a einer Anopheline, b der Culicinen und Aëdinen (schematisch).

Fig. 2. Hinterleibsende a einer Culicine, b einer Aëdine (schematisch).

---

1) Howard, Dyar and Knab, The Mosquitoes of North and Central America and the West-Indies. III. Washington 1915.

2) Zu Aëdes zählen Howard, Dyar und Knab auch die Angehörigen der von Felt (Mosquitoes or Culicidae of New York State. [N. Y. State Museum 79. 1904.]) aufgestellten Gattung Culicada. In den folgenden Mitteilungen werde ich den Namen Aëdes nur auf diejenigen Arten anwenden, die durch die kurzen, stummelförmigen Taster des ♂ charakterisiert sind. Für die übrigen behalte ich den Namen Culicada bei.

3) Martini, Ueber 3 weniger bekannte deutsche Culiciden. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29. 1915.)

4) Culiseta Felt = Theobaldia Neveu-Lemaire.

Die Imagines sind folgendermaßen zu trennen: Gleich von vornherein lassen sich nach Christophers[1]) 2 große Gruppen unterscheiden, je nachdem der Hinterrand des Schildchens einfach gebogen (Anopheles und Coelodiazesis), oder deutlich ausgebuchtet ist (Aëdes, Culicada, Culex, Culiseta, Mansonia, vgl. Fig. 1). Bekannt ist ferner, daß bei den Weibchen von Anopheles und Coelodiazesis die Taster die Länge des Rüssels erreichen, während sie bei den übrigen kurz, stummelförmig sind (Fig. 3).



Fig. 3. Weibchen, a von Anopheles maculipennis, b von Culex pipiens, c von Culicada vexans. Vergr. etwa $2^1/_2 \times$.

Ein sehr charakteristisches Merkmal zur Trennung der Gattungen Aëdes und Culicada einerseits, Culex, Culiseta und Mansonia andererseits ergibt sich aus dem Bau des Hinterleibsendes der Weibchen: Bei den ersteren läuft das Abdomen nach hinten spitz zu und wird von den deutlich sichtbaren Cerci überragt, während der Hinterleib bei Culex, Culiseta und Mansonia abgerundet ist und stumpf endigt. Die Genitalanhänge sind normalerweise in das Abdomen zurückgezogen und daher äußerlich nicht sichtbar, sofern man sie nicht durch Druck herauspreßt (Figg. 2 u. 3.) Diesem Unterschied entsprechend, fasse ich die letztgenannten Gattungen Culex, Culiseta und Mansonia zu der Gruppe der Culicines zusammen und stelle ihr die Gruppe der Aëdines mit den Gattungen Aëdes und Culicada gegenüber.

Demnach unterscheide ich bei den einheimischen Culicini 3 Subtribus, die Anophelines mit den Gattungen Anopheles und Coelodiazesis, die Culicines mit den Gattungen Culex, Culiseta und Mansonia und die Aëdines mit den Gattungen Aëdes und Culicada.

Die charakteristischen Unterscheidungsmerkmale der Gattungen sind im wesentlichen folgende:

1) Anophelines: Bei Anopheles ist der Mesothorax mindestens

1) Christophers, S. R., The anatomy and histology of the adult female Mosquito. Rep. Mal. Comm. Royal Soc. IV (London 1901).

2mal so lang wie breit, bei Coelodiazesis ist er kurz, gedrungen. Daneben wesentliche Larvenunterschiede.

2) Culicines: Bei den Gattungen Culex und Mansonia stehen die Flügelqueradern in weitem Abstand auseinander, während sie bei Culiseta fast in einer geraden Linie untereinander liegen. Bei Culex sind die Flügelschuppen schmal, bei Mansonia sehr breit; dazu kommen noch für Mansonia sehr abweichend gebaute Larvenformen[1]).

Einzelne Arten der Gattung Culiseta, von Felt zur Untergattung Culicella zusammengefaßt, vermitteln zwischen den Gattungen

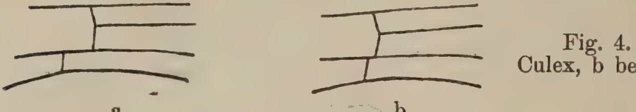


Fig. 4. Queraderstellung a bei Culex, b bei Culiseta.

Culiseta und Culicada, bilden also einen Uebergang von den Culicines zu den Aëdines, indem die Weibchen nach dem Bau des Hinterleibsendes richtige Mitglieder der Culex-Gruppe, resp., da die Queradern in fast gerader Linie untereinander liegen (vgl. Fig. 4), der Gattung Culiseta darstellen, die Larven dagegen die charakteristischen Merkmale der Aëdines tragen, wie in der über die Larven handelnden Mitteilung näher ausgeführt werden wird.

3) Aëdines: Von den beiden Gattungen dieser Gruppe, die bei uns vorkommen, ist Aëdes dadurch charakterisiert, daß die Taster des Männchens sehr kurz, stummelförmig sind, während dieselben bei Culicada etwa so lang, oder länger sind als der Rüssel.

Die Stechmückenarten unserer Gegend verteilen sich demnach auf die Subtribus und Gattungen, wie folgt:

1) Anophelines: Anopheles maculipennis Meig., Anopheles bifurcatus L., Anopheles (Coelodiazesis) nigripes Stäger.

2) Culicines: Culex pipiens Meig., Culex territans Walker, Culiseta annulata Meig., Culiseta glaphyroptera Schiner, Culicella morsitans Theobald, Culicella Theobaldi Meijere, Mansonia Richiardii Ficalbi.

3) Aëdines: Aëdes cinereus Meig., Culicada cantans Meig., Culicada vexans Meig., Culicada annulipes Meig., Culicada dorsalis Meig., Culicada nemorosa Meig., Culicada ornata Meig., Culicada lateralis Meig., Culicada diversa Theob., Culicada nigrina n. sp.

Eine sichere Bestimmung der einheimischen Arten nach den in der Literatur vorliegenden Bestimmungstabellen war bis jetzt schon deswegen ausgeschlossen, weil zur Bestimmung der Weibchen vielfach auch Merkmale der Männchen und umgekehrt herangezogen wurden, oder solche, wie z. B. die Thoraxzeichnung, die allzu leicht einer Beschädigung ausgesetzt waren. Ferner wurden die Gruppen der Culicinen und Aëdinen, in denen die Merkmale vielfach parallel laufen, nicht auseinandergehalten. In der folgenden Bestimmungstabelle wurde versucht, diese Mißstände nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Culicinen und Aëdinen wurden nach dem Vorgange der Amerikaner[2]) von vornherein scharf geschieden; zur Bestimmung wurden nur leicht erkennbare, charakteristische Merkmale gewählt, die bei den meisten Individuen gut erhalten zu sein pflegen. Entsprechende Tabellen für die Männchen, Larven usw. sollen in den nächsten Mitteilungen folgen.

---

1) Auch die Lebensweise der Mansonia-Larven ist von der der übrigen durchaus verschieden.

2) Cf. Howard, Dyar und Knab, l. c.

Bestimmungstabelle der bis jetzt bei Straßburg i. E. gefundenen Stechmückenweibchen.

1.	Taster so lang wie der Rüssel	Anophelines.
	Taster kürzer als der Rüssel	2
2.	Abdomen stumpf endigend, abgerundet, Genitalanhänge nicht sichtbar	Culicines.
	Abdomen spitz zulaufend, Genitalanhänge frei sichtbar	Aëdines.

1. Anophelines.

1.	Flügel mit dunklen Schuppenflecken	Anopheles maculipennis Meig.
	Flügel ungefleckt	2
2.	Rückenmitte des Thorax braun, mit braunen Seitenstreifen, Beine braun	Anopheles bifurcatus L.
	Rückenmitte des Thorax grau, mit schwarzen Seitenstreifen. Beine oben tiefschwarz	Anopheles nigripes Stäger. (Coelodiazesis plumbea.)

2. Culicines.

1.	Flügel gefleckt	2
	Flügel ungefleckt	3
2.	Tarsen geringelt	Culiseta annulata Meig.
	Tarsen ungeringelt	Culiseta glaphyroptera Schiner
3.	Beine mit geringelten Tarsen	4
	Beine einfarbig, ungeringelt	5
4.	Tarsen nur an der Basis geringelt, erstes Tarsalglied mit heller Mittelbinde, Hinterleib ungeringelt	Mansonia Richardii Ficalbi.
	Tarsen an Basis und Spitze schmal weiß geringelt, Hinterleib mit hellen Vorderrandsbinden	Culicella morsitans Theobald.
5.	Die Hinterleibssegmente mit hellen Binden am vorderen Rand	Culex pipiens Meig.
	Die Hinterleibssegmente mit weißen Binden am hinteren Rand	Culex territans Walker.

3. Aëdines.

1.	Tarsen mit hellen Schuppenringen	2
	Tarsen einfarbig, ungeringelt	5
2.	Tarsalbinden nur am Vorderrand der Tarsen	3
	Tarsalbinden am Vorder- und Hinterrand, Hinterleib mit heller Mittellängsbinde	Culicada dorsalis Meig.
3.	Tarsenringe sehr breit (mehr als $^1/_4$ der Tarsenlänge)	4
	Tarsenringe sehr schmal (niemals $^1/_4$ der Tarsenlänge erreichend), Hinterleib mit hellen Vorderrandsbinden	Culicada vexans Meig.
4.	Hinterleib mit hellen Vorderrandsbinden und hellen Hinterrandsbinden an den hinteren Segmenten	Culicada cantans Meig.
	Hinterleib ohne Binden, hell-rötlichgelb, mit zerstreuten Schuppen besetzt	Culicada annulipes Meig.
5.	Hinterleib auf der Rückseite braun, unverziert	Aëdes cinereus Meig.
	Hinterleib schwärzlich, mit hellen Schuppenzeichnungen	6
6.	Zeichnung der Abdominalsegmente nur an deren Basis	7
	Abdominalsegmente mit hellen Binden am Vorder- und Hinterrand; mindestens das 1. Segment mit medianer Längsbinde	Culicada diversa Theob.
7.	Alle Kniee auffallend silberweiß glänzend	Culicada ornata Meig.
	Kniee hell, aber nicht schimmernd weiß	8
8.	Hinterleib mit hellen, basalen Schuppenbinden	9
	Hinterleib ohne Binden, nur mit hellen basalen, seitlichen Flecken	Culicada lateralis Meig.
9.	Grundfarbe des Tieres tiefschwarz, basale Schuppenbinden glänzend weiß	Culicada nigrina n. sp.
	Grundfarbe des Tieres graubraun, basale Schuppenbinden gelblichgrau	Culicada nemorosa Meig.

Kurze Beschreibung der Arten (nur ♀).

1. Anophelines.

1. Anopheles maculipennis Meig.

Taster und Rüssel gleich lang, braun. Thorax in der Mitte graubraun. auf beiden Seiten dunkelbraun beschuppt. Flügel mit deutlichen Schuppenflecken; Beine braun, ungeringelt. Hinterleib graubraun, mit dunklerer Mittellängslinie.

Sticht den Menschen, auch im Freien, besonders abends. Die Weibchen häufig in Wohnungen und Ställen. Ortschaften, Wälder um Straßburg, überall sehr häufig.

Das Weibchen legt seine, mit seitlichen Schwimmvorrichtungen versehenen Eier einzeln auf stehendes Wasser ab, einerlei ob dasselbe rein oder verunreinigt ist. (Versumpfte Altwasser, Waldtümpel, Wiesengräben, Abwasseranlagen, Gartenfässer, ausgefahrene Wege usw.).

Mehrere Generationen im Laufe des Frühjahrs und Sommers. Die Weibchen überwintern an windgeschützten Orten, in Kellern, Schuppen, Festungswerken, Unterständen usw. In der wärmeren Jahreszeit suchen die Weibchen zum Stechen vielfach Wohnungen und insbesondere Ställe auf (Rindvieh-, Pferde-, Schweine- und Ziegenställe), wo sie sich hauptsächlich an den Spinnweben aufhalten [1]).

2. Anopheles bifurcatus L.

Unterscheidet sich von der vorigen Art fast nur durch die ungefleckten Flügel. Die Larven zusammen mit denen von An. maculipennis. Die Eier werden ebenfalls einzeln aufs Wasser abgelegt und sind leicht von denen von An. mac. zu unterscheiden. Die Art überwintert als Larve. Dringt in Wohnungen und Ställe ein, doch stechen auch sie gern im Freien. Wälder und Ortschaften um Straßburg; stellenweise häufig, ganz besonders im Herbst.

3. Anopheles nigripes (Coelodiazesis plumbea) Stäger.

Unterscheidet sich von den beiden vorigen Arten durch den kürzeren Thorax und die Farbe desselben. Während die Rückenmitte des Thorax bei An. maculipennis und bifurcatus hellbraun, die Seiten dunkelbraun sind, ist die Rückenmitte dieser Art grau, die seitlichen Längsbinden schwarz. Rüssel und Taster schwarzbraun; Hinterleib auf der Rückseite dunkelbraun. Die Beine sind auf der Oberseite tiefschwarz, mit Ausnahme des Knies und des Tibio-tarsalgelenkes, die hellbraun sind. Ebenso sind die Hüften und die Unterseite der Schenkel sowie die Schienenspitzen hellbraun.

Die Larven leben in Regenwasser enthaltenden Baumhöhlen, zusammen mit denen von Culicada ornata. In den Wäldern um Straßburg, nicht sehr häufig. Sticht den Menschen, doch ist der Stich kaum zu spüren.

2. Culicines.

1. Culiseta annulata Meig.

Thorax braun, ebenso Taster und Rüssel; letzterer an der Spitze dunkler. Flügel gefleckt, wie bei An. maculipennis. Die Queradern derselben stehen in einer geraden Linie untereinander. Hinterleib auf der Oberseite mit grauweißen Binden am Vorderrand der Glieder. Auf

1) Cf. Bresslau und Glaser. Die Sommerbekämpfung der Schnaken. (Zeitschr. f. angew. Entom. Bd. 4. 1917. S. 290—296.)

dem zweiten Hinterleibssegment außerdem eine weiße Längsbinde. Die Tarsen sind an der Basis breit weiß geringelt.

Die Larven dieser Art finden sich mit denen von Culex pipiens zusammen in allen möglichen Wasseransammlungen, in Jauchegruben, ebenso wie in klaren Waldtümpeln. Die Eier werden in breiten, drachenförmigen Gelegen aufs Wasser abgesetzt.

Das Weibchen überwintert in Kellern und an windgeschützten Orten, zusammen mit denen von Cul. pipiens.

Sticht empfindlich, besonders am Abend[1]).

2. Culiseta glaphyroptera Schiner.

Auch hier will ich mich, zumal mir noch nicht alle Entwickelungsstände bekannt sind, nur kurz fassen, trotzdem die Art seit langem nicht mehr gesehen und beobachtet wurde.

Rüssel, Taster und Fühler schwarz. Thorax schwarzbraun, mit hellen Längsbinden. Flügelschuppen dunkel, fast schwarz. Um den Fußpunkt der zweiten Längsader, der Queradern, sowie um die Fußpunkte der beiden Gabelzellen ist die sonst glashelle Flügelmembran leicht bräunlich pigmentiert; dort befinden sich auch Anhäufungen der Flügelschuppen. Infolgedessen ist der Flügel gefleckt wie bei Culiseta annulata.

Das Abdomen gleich dem von Cul. annulata. Die Schenkel auf der Oberseite tief-dunkelbraun, mit violett schimmernden Schuppen besetzt, an der Basis heller, gegen die Spitze fast schwarz. Die Unterseite graugelb. An den Knien ein heller Fleck. Schienen oben braun, unten heller; Tarsen ungeringelt, tief-braunschwarz[2]).

Die Weibchen überwintern zusammen mit denen von Culiseta annulata.

Bis jetzt in einem leeren Höhlenkeller bei Mutzig, Unterelsaß, beobachtet.

3. Culex pipiens Meigen.

Thorax braun beschuppt, Hinterleib auf der Oberseite mit basalen, graugelben Schuppenbinden, die an den Seiten, besonders der hinteren Segmente, meist verbreitert sind. Beine braun, Flügel ungefleckt.

Die Larven überall in stehendem Wasser, Jauchegruben und reinen Waldtümpeln, leeren Konservenbüchsen wie in Vertiefungen zwischen Baumwurzeln, falls sie Wasser enthalten.

Daß die Weibchen jede Gelegenheit zur Eiablage benutzen, geht unter anderem aus folgendem hervor: Ich hatte in mehreren hohlen Weiden in den Wäldern bei Straßburg Aquarien mit Wasser aufgestellt. Nach kurzer Zeit fanden sich in denselben massenhaft Pipiens-Larven, daneben solche von Eristalis.

Im allgemeinen überwintert die Art als Weibchen in Kellern usw. An geschützten Stellen, wie z. B. in warmen Kellern, die Wasseransammlungen enthalten, kann die Ueberwinterung auch in Larvenform vor sich gehen.

Im Laufe des Frühjahrs und Sommers mehrere Generationen hintereinander. Sticht den Menschen; überall sehr gemein.

1) Auch bei Theobald, Monograph of the Cul. Vol. 6, findet sich die Angabe, daß die Weibchen stechen, während Ficalbi, Venti spec. di Zanz. ital. (Bull. Soc. entomol. ital. Vol. 31. 1899), und ebenso Schneider, Beitrag zur Kenntnis der Cul. in der Umgebung von Bonn. 1913, angeben, daß diese Art nicht sticht.

2) Daß es sich bei dieser Art nicht um abgeschabte Exemplare von Culiseta annulata handelt, geht daraus hervor, daß der Genitalapparat des Männchens von dem der vorigen Art deutlich verschieden ist, wie Ficalbi (l. c.) angibt.

4. Culex territans Walker.

Thorax braungrau beschuppt; die Abdominalsegmente schwarz, mit weißen Schuppenbinden am Hinterrand der Segmente, letztes Segment auf der Rückseite fast ganz weiß beschuppt. Beine braunschwarz, ungeringelt. Flügel ungefleckt.

Von dieser Art bin ich bis jetzt noch nicht gestochen worden; auch Schneider[1]) gibt an, daß die Art nicht sticht.

Rheinwald bei Straßburg, besonders häufig im Spätsommer, September und Oktober. Die Larven in tiefen, klaren Waldtümpeln. Die Schiffchen sehr klein, tiefschwarz. Ueberwintert als Weibchen, zusammen mit Cul. pipiens.

5. Culicella morsitans Theobald.

Fühler und Rüssel braun, letzterer gegen die Spitze zu fast schwarz. Die distale Hälfte des 1. Tastergliedes und die Mitte des zweiten weißgrau beschuppt, an der Basis des 3. und 4. Gliedes ein schmaler heller Ring. Thorax braun, mit zwei kahlen, dunklen Längsstreifen. Flügel ungefleckt, die Flügelschuppen sehr dunkel, fast schwarz, besonders die 1. Radialader gegen die Flügelspitze zu sehr dicht beschuppt, so daß der Flügel wie schwarz gerändert erscheint. Der Hinterleib auf der Rückseite mit basalen, gelblichgrauen Schuppenbinden. Tarsalglieder an ihrer Basis und Spitze schmal grauweiß geringelt, mit Ausnahme der beiden letzten Glieder, die ganz schwarz sind.

In den Wäldern bei Brumath, Unterelsaß, im April und Mai ziemlich häufig, bei Straßburg vereinzelt. Sticht den Menschen anscheinend nicht[2]). Ueberwintert als Larve[3]).

6. Culicella Theobaldi de Meijere.

Nach de Meijere[4]) sind die Imagines denen der vorigen Art sehr ähnlich. Ich habe in der Umgebung von Straßburg i. E. bis jetzt nur die Larven gefunden, die von denen der vorigen Art leicht zu unterscheiden sind.

3. Aëdines.

1. Culicada vexans Meigen.

Thorax braungrau beschuppt; Abdomen mit grauweißen, basalen Schuppenbinden. Das hinterste Segment ist meist fast ganz grauweiß beschuppt. Tarsen an der Basis sehr schmal weiß geringelt.

Diese Art, nach Cul. pipiens die verbreitetste in der Umgebung von Straßburg, variiert außerordentlich in der Größe.

Sie kommt in Unmenge in unseren Wäldern und auf manchen, mehrfachen Ueberschwemmungen ausgesetzten Wiesenflächen vor, erzeugt mehrere Generationen im Jahr und überwintert als Ei. Die Eier werden nicht aufs Wasser, sondern auf festen Boden abgelegt, wie dies Bresslau[5]) im einzelnen beschrieben hat.

Von Cul. sylvestris Theob. unterscheidet sie sich in keiner Weise, wie ich das später bei Besprechung der Literatur auseinandersetzen werde.

Sticht sehr empfindlich; geht von den Wiesen und Wäldern in die

---

1) Schneider, l. c. S. 46.

2) Auch Schneider, ebenda, gibt dies an.

3) Schneider gibt an, daß die Art nicht als Larve überwintert.

4) de Meijere, Zur Kenntnis niederländischer Culiciden. (Tijdschr. v. Entomol. Bd. 54. 1911.)

5) Bresslau, Beiträge zur Kenntnis der Lebensweise unserer Stechmücken. 1. Mitteilung. Ueber die Eiablage der Schnaken. (Biol. Centralbl. Bd. 37. 1917.)

Ortschaften der Umgebung zum Stechen und kehrt von da zur Eiablage wieder an die alten Brutplätze zurück.

2. Culicada cantans Meigen.

Thorax graubraun beschuppt. Abdominalsegmente an der Rückseite grauweiß geringelt, die hintersten auch am Hinterrand, das letzte Segment ist auf der Oberseite nicht selten fast ganz grauweiß beschuppt. Oft sind die Binden am Abdomen ganz schmal, dann finden sich an den einzelnen Segmenten reichlich vereinzelte, zerstreute gelbe Schuppen. Die Tarsen sind an der Basis breit weiß geringelt, die Ringel nehmen fast die Hälfte der Tarsenlänge ein.

Ohne hier auf nähere Einzelheiten einzugehen, sei erwähnt, daß Cantans nur eine Generation im Jahr bildet, seine Eier immer einzeln ablegt, im Frühjahr erscheint und im Juli verschwindet. Ueberwintert als Ei; die Eier werden nicht aufs Wasser, sondern auf den feuchten Boden abgelegt.

Sticht empfindlich. Bis jetzt beobachtet in den Wäldern um Straßburg i. E., Rosheim, Brumath U.-E., Galfingen, Reichweiler, Herlisheim O.-E. Die Art scheint also im Elsaß weit verbreitet zu sein [1]).

3. Culicada annulipes Meigen.

Thorax und Abdomen einfarbig, gelb beschuppt. Flügelschuppen gelblich. Beine gelb, mit vereinzelten dunkleren Schuppen. Die Tarsen sind an der Basis breit weiß geringelt.

Diese Art hat große Aehnlichkeit mit den hellen Exemplaren von Cul. cantans, allein ihr fehlen neben den hellen Vorderrandsbinden die Andeutungen von Schuppenbinden am hinteren Rand der letzten Segmente, die bei Cul. cantans immer vorhanden sind [2]).

Gegen die Verwechslung mit Mansonia Richardii schützt sie das Vorhandensein der äußeren Genitalanhänge, die ja bei den Arten der Culex-Gruppe nicht sichtbar sind.

4. Culicada dorsalis Meigen.

Taster graubraun, an der Spitze weiß. Rüssel am Grunde schwarzbraun, in der Mitte weißlich. Rüsselspitze tiefschwarz. Kopf über den Augen weißgrau, an den Seiten rostrot beschuppt. Thorax schwarzbraun, die Rückenmitte ist goldbraun beschuppt. Seitlich davon je eine breite, weiße Längsbinde, die hinten miteinander zusammenhängen. Lateral von diesen weißen Längsstreifen jederseits eine fuchsrote Längsbinde. Thoraxseiten und Hüften weiß beschuppt. Die Flügeladern sind dicht beschuppt mit wahllos durcheinander stehenden hellen und dunklen Schuppen. Der Hinterleib ist auf der Oberseite schwarzgrau. Das erste und letzte Abdominalsegment sind fast ganz weiß beschuppt. Die übrigen Segmente tragen weiße Binden am Vorder- und Hinterrand, die in der Mitte verbreitert sind und durch ein breites, weißes Längsband miteinander in Verbindung stehen. Die Unterseite des Abdomens ist fast ganz glänzend weiß beschuppt. Die Schenkel und Schienen aller drei Beinpaare sind auf der Oberseite hell und dunkel gesprenkelt. Die Schienen insbesondere sind sehr hell. Auf der Unterseite sind alle Schenkel und

---

1) Ebenso fand ich sie in den rechtsrheinischen Wäldern bei Appenweier, Offenburg und in den Wäldern bei Stuttgart.

2) Die Genitalapparate der ♂♂ von Cantans und Annulipes sind ebenfalls leicht zu unterscheiden.

Schienen weiß. Die Vorder- und Mitteltarsen sind an ihrer Basis und Spitze sehr schmal, die Hintertarsen breit weiß geringelt.

Tritt zusammen mit Cul. vexans und nigrina in Mengen auf den Wiesen bei Wolfisheim bei Straßburg im Juni auf. An den Tümpeln, um die sie fliegt, fällt sie sofort durch ihr im Sonnenschein glänzend weißes Aussehen vor den übrigen Schnaken auf.

5. Culicada ornata Meigen.

Grundfarbe des Thorax schwarzbraun; mit Ausnahme zweier seitlich der Mitte gelegenen Längsstreifen gelblichweiß, an den Seiten weiß beschuppt. Die Rückseite des Hinterleibes variiert sehr in der Zeichnung. Oft haben alle Hinterleibssegmente weiße Querbinden, meist sind diese aber an den hinteren Segmenten in der Mitte durchbrochen, so daß dort nur dreiseitige weiße Flecke zu sehen sind. Manche Exemplare haben gar keine Binden, sondern nur solche Flecken. Sehr charakteristisch für die Art dagegen, immer vorhanden, und bei keiner unserer anderen Stechmückenarten in dem Maße ausgebildet sind die glänzend silberweißen Schuppenringe an allen Knien, wodurch Cul. ornata leicht und mit Sicherheit, namentlich frische Exemplare, von ähnlichen Arten (Lateralis, Nemorosa, Nigrina) unterschieden werden kann.

Sticht empfindlich. Die Larven finden sich in den manchmal recht kleinen Wasseransammlungen in hohlen Bäumen [1]) zusammen mit solchen von An. nigripes. Die Eier werden einzeln wenige Zentimeter oberhalb des Wasserspiegels auf den feuchten Mulm usw. abgelegt. In den Wäldern um Straßburg, nicht sehr häufig, Juli bis Oktober [2]).

6. Culicada lateralis Meigen.

Thorax auf der Rückseite grau, mit Andeutung dunklerer, kahler Streifen, an den Seiten weiß beschuppt. Hinterleib oben schwarz, mit weißen, basalen, seitlichen Schuppenflecken, die nirgends zu Binden vereinigt sind, also dem von Cul. ornata unter Umständen gleich. Beine schwarz, Knie weißlichgrau.

Sticht empfindlich. Rheinwald bei Straßburg, nicht selten.

Meigen [3]) beschreibt Cul. lateralis, wie folgt: Rückenschild graulich, mit zwei schwarzen Striemen. Hinterleib schwarz mit weißen Seitenpunkten, Knie fahl. Für Culex sticticus [4]) gibt er an: Hinterleib schwärzlich mit weißen Seitenflecken. (Die weißen Seitenflecken hängen auf den beiden ersten Segmenten bindenartig zusammen, ähnlich Ornatus.) Beine braun, mit blaßgelben Schenkeln.

Sticticus wurde dann später von Theobald als eine Variation von Nemorosa angesehen, ebenso von Blanchard [5]). Schneider [6]), der die Art nicht beschreibt — er hat nur wenige Exemplare erhalten — kommt auf Grund seiner Literaturstudien zu dem Schluß, daß Sticticus keine Variation von Nemorosa sein könne. Martini [7])

---

1) Auch Galli-Valerio und Rochaz de Jongh (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 63. 1912. S. 224), ebenso Martini (Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 29. 1915) fanden die Larven ausschließlich in Baumhöhlen.

2) Weitere Fundorte sind in Deutschland: die Wälder um Stuttgart, Beuron i. H. und Würzburg, woher ich Exemplare teils geschickt bekam, teils sie selbst fing. Die Art scheint deshalb doch allgemeiner verbreitet zu sein.

3) Meigen, System und Beschreibung der europ. zweifl. Insekten. Bd. 1.

4) Derselbe, ibid. Bd. 7.

5) Blanchard, Les Moustiques. Paris 1915.

6) Schneider, l. c.

7) Martini, l. c. S. 591.

endlich meint, wohl mit Recht, daß seit Meigens Zeit der richtige Lateralis nicht wiedergefunden sei. Offenbar haben auch die Beobachter nach Meigen bei ihren Angaben über Lateralis immer Exemplare von Ornata vor sich gehabt, sonst würde man nicht von scharfen, weißen Knieflecken lesen können[1]). Wohl sicher war die von Meigen als Sticticus beschriebene Art eine Ornata; Lateralis ist eine Art für sich und ebenso Ornata und Nemorosa. Diese Arten lassen sich, um es noch einmal zu sagen, schon im Larvenstadium mit Sicherheit voneinander trennen.

7. Culicada diversa Theobald.

Kopf über den Augen mit schmalen, gelbgrauen Schuppen besetzt. Rüssel schwarz, das äußere Drittel nach unten gebogen. Thorax dunkelbraun, mit zwei dunklen Längsstreifen, die durch gelbgraue, golden glänzende Schuppen getrennt sind. Kurz vor dem Schildchen sehr lange, grauweiße Borsten. Thoraxseiten weißlich beschuppt. Beine schwarzbraun, ungeringelt. Flügel ungefleckt. Die Stellung der Queradern variiert bei den einzelnen Exemplaren.

Die im Freien gefangenen Tiere zeigen meist einen von Schuppen ganz entblößten, schwarzbraunen Thorax. Der Hinterleib ist dunkelbraun, trägt breite, graugelbe, basale Schuppenbinden auf der Rückenseite, die jedoch bei weniger gut erhaltenen Exemplaren manchmal nur sehr schmal erscheinen. Meist sind die Binden in der Mitte verbreitert und deuten zusammen mit graugelben Schuppen am Hinterrand der Segmente eine helle Längsmittelbinde an, die bisweilen sehr breit und gut erhalten ist, meist ist sie aber nur auf dem ersten Abdominalsegment deutlich. Die Unterseite des Abdomens ist ganz weißlich beschuppt.

Sehr häufig im Walde bei Brumath, Herlisheim O.-E., Niedermorschweiler, vereinzelt bei Lingolsheim bei Straßburg. Erzeugt nur eine Generation im Jahr. Ihr Stich ist sehr schmerzhaft.

Die Art wurde bis jetzt nur in Belgien nachgewiesen[2]). Sie ist sehr ähnlich der Cul. cinereoborealis Felt aus Nordamerika.

8. Culicada nigrina n. sp.

Auch diese neue Art will ich hier nur kurz beschreiben.

Grundfarbe des ganzen Tieres tiefschwarz; Rüssel schwarz, mit feinen grauen Schuppen besetzt. Fühler und Taster schwarz. Kopf über den Augen gelbgrau beschuppt. Grundfarbe des Thorax tiefschwarz, die Rückseite ist gelbgrau, die Seiten weiß beschuppt. Hinterleib auf der Oberseite tiefschwarz, jedes Segment mit breiter, weißglänzender Schuppenbinde, an den beiden letzten Segmenten oft nur seitliche, weiße Flecke, die in der Mittellinie kaum zusammenhängen. Die Unterseite der Segmente mit breiten, weißen Schuppenbinden. Flügeladern dicht mit schwarzen Schuppen besetzt. Die Stiele der Gabelzellen etwa so lang wie die Zellen, die hintere Querader von der vorderen im Abstand von etwa ihrer eigenen Länge. Alle drei Beinpaare unten heller als oben, wo sie fast ganz schwarz sind. Die Klauen sind alle gleich, klein, mit je einem Zahn.

---

1) Grünberg, Diptera, in Brauer, Süßwasserfauna Deutschlands. 1910. S. 88.
2) Goethgebour, Culicides et Coréthrides de Belgique. (Ann. de la Soc. entom. de Belgique. T. 54. 1910.)

Die Art habe ich bis jetzt nur auf den Wiesen bei Wolfisheim und Oberschäffolsheim zusammen mit Vexans und Dorsalis gefunden. Sie legt ihre Eier einzeln auf feuchten Boden ab, überwintert als Ei und vermag mehrere Generationen im Jahr zu erzeugen.

Sticht empfindlich und ist für die Ortschaften Wolfisheim, Oberschäffolsheim und Achenheim zusammen mit Vexans eine wahre Plage.

Abgesehen von Verschiedenheiten der Eier, Larven und des männlichen Genitalapparates unterscheidet sich die neue Art, rein äußerlich betrachtet, von Ornata durch das Fehlen der schimmernden Kniefiecke, von Nemorosa durch die schimmernd weißen Abdominalbinden, die bei Nemorosa grauweiß sind, von beiden durch die auffallend schwarze Grundfarbe des ganzen Körpers.

9. Culicada nemorosa Meigen.

Fühler und Taster braun, Thorax dunkelbraun, gelbgrau beschuppt, bisweilen sind auf ihm eine oder zwei Mittellängslinien angedeutet, was auch Theobald und Schneider (l. c. Anm. 2) angeben. Abdominalsegmente auf der Rückseite an der Basis mit gelbgrauen, seitlich mitunter etwas verbreiterten Querbinden. Beine dunkelbraun, Knie gelblichweiß.

Nur eine Generation im Jahr. Die Imagines treten im Frühjahr auf und verschwinden im Juni. Wälder bei Brumath, Rosheim, Lingolsheim. Sticht empfindlich [1]).

10. Aëdes cinereus Meigen.

Thorax graurötlich bis rostbraun. Hinterleib mit zerstreuten gelbbraunen Schuppen besetzt, braun bis schwärzlichbraun, nicht geringelt. Beine ungeringelt, einfarbig braun. Thoraxseiten weißlich, Flügel ungefleckt, Flügelschuppen rötlich.

Nach meinen Beobachtungen ist, wie auch Schneider angegeben hat [2]) die von Eysell [3]) aufgestellte Art Leucopygos keine besondere Art, sondern eine, hier übrigens sehr häufige Variation von Aëdes cinereus. Die Art variiert überhaupt stark in Größe und Färbung. Hauptsächlich der Thorax schwankt vom reinen Graubraun bis Rot. Die größeren Exemplare sind meist rot, die kleineren grau.

Die Art ist überall in den Wäldern um Straßburg sehr häufig und trägt mit einen Hauptteil an der Stechmückenplage. Sie überwintert als Ei, legt ihre Eier einzeln auf den Boden, nicht aufs Wasser ab und erzeugt im Laufe des Frühjahrs und Sommers mehrere Generationen.

Von den hier genannten Arten sind für Elsaß-Lothringen neu: Anopheles bifurcatus, Anopheles nigripes, Culiseta glaphyroptera, Culex territans, Culicella morsitans, Culicella Theobaldi, Mansonia Richiardii, Culicada nemorosa, ornata, lateralis, dorsalis, diversa und nigrina.

---

1) Der von Grünberg (Die blutsaugenden Dipteren. Jena 1907) abgebildete Genitalapparat des Männchens von Nemorosa ist der eines Pipiens-Männchens.

2) Schneider, l. c. S. 25

3) Eysell, Aëdes cinereus Hoffmannsegg und Aëdes leucopygos n. sp. (Abhandl. Ber. Ver. Nat.-K. Kassel. Bd. 48. 1903.)

(G. C.)

Untersuchungen über spezifische Desinfektionsvorgänge.

II. Mitteilung:

Ueber die Wirkung von Salzen und Ionen auf Bakterien.

[Aus dem Kgl. Hygienischen Institut der Universität in Breslau (Vorstand: Generalarzt Geh. Med.-Rat Prof. R. Pfeiffer).]

Von Dr. **Philipp Eisenberg,**

fr. Assistenten am Institut, dz. k. k. Oberarzt, Vorstand des k. und k. bakteriologischen Feldlaboratoriums No. 79 in Tarnów [1]).

I. Vorbemerkungen.

In einer vorhergehenden Mitteilung wurde an der Hand ausgedehnter Versuche gezeigt, daß die entwickelungshemmende sowie abtötende Wirkung einer großen Anzahl basischer sowie saurer Anilinfarbstoffe auf Bakterien eine merkwürdige Elektivität aufweist, indem grampositive Arten im allgemeinen 3—10000mal stärker beeinflußt werden als gramnegative. Es wurde dort auch der Versuch unternommen, diese Elektivität, die sich zum Teil auch im färberischen Resultat kundgibt, mit dem präsumptiven Mechanismus der Gram-Färbung in Zusammenhang zu bringen. Die Elektivität der Farbstoffwirkung war bereits vor langer Zeit verschiedenen Forschern aufgefallen (Behring, Boer, Jaenicke, Kriegler u. a.), jedoch war ihnen der Zusammenhang mit der Gram-Färbbarkeit entgangen. Ein Jahr vor mir hat Churchman in einer mir damals unzugänglichen und deshalb unbekannt gebliebenen Arbeit diesen Zusammenhang für einige der bekanntesten basischen Farbstoffe (Gentianaviolett, Kristallviolett, Fuchsin, Parafuchsin, Methylenblau) festgestellt, und Zeiß hat denselben beim Eosin wiedergefunden. Diese Befunde, ebenso wie die meinigen, fanden seither eine Bestätigung in den Arbeiten von Browning und Gilmour sowie von Isabolinsky und Smoljan. Als interessante Erweiterung dieser Befunde kann die Beobachtung von Kämmerer gelten, der dieselbe Gram-Spezifität bei einem Blutfarbstoffderivat, dem Hämatoporphyrin, feststellen konnte.

In der 1. Mitteilung habe ich bereits auf Grund vorläufiger Versuche, sowie mancher Literaturangaben (besonders derjenigen von Bechhold) darauf hingewiesen, daß die bei den Anilinfarbstoffen beobachtete Elektivität nicht isoliert dasteht, sondern auch bei Bakteriengiften anderer Konstitution mehr oder weniger ausgeprägt vorkommt. Sollte der Erscheinung, die mit Rücksicht auf allgemein-toxikologische, chemotherapeutische sowie technisch-bakteriologische Probleme hohes Interesse beanspruchen darf, beigekommen werden, so mußte man sich folgende 2 Hauptfragen stellen: 1) welche Eigenschaften eines Bakterien-

1) Vorliegende Untersuchungen waren bereits im Juli 1914 abgeschlossen und wurden im Frühjahr 1915 niedergeschrieben. Infolge der Kriegsverhältnisse können dieselben erst jetzt, im Oktober 1917, zur Veröffentlichung übergeben werden. Die schwierigen Verhältnisse mögen manche Ungenauigkeit, besonders in den Literaturangaben, entschuldigen.

giftes — physikalische, physikalisch-chemische oder chemische — bedingen seine Elektivität, und 2) welche Eigenschaften grampositiver bzw. gramnegativer Bakterienarten sind die Ursachen ihrer elektiven Beeinflußbarkeit? Der, freilich nur provisorischen, Beantwortung dieser Fragen soll die gegenwärtige Mitteilung gewidmet sein.

Anilinfarbstoffe sind, ebenso wie die von Bechhold untersuchten Halogennaphthole, Körper von ziemlich komplizierter Konstitution — es erschien daher angezeigt, auf einfache anorganische Verbindungen zurückzugreifen, deren Beziehungen zur lebenden Substanz und zu deren Bausteinen uns besser bekannt sind. Diesem nicht zu unterschätzenden Vorteil gegenüber dürfte der Einwand, daß wir damit zum Teil das Gebiet der eigentlichen Bakteriengifte verlassen, nicht allzuschwer ins Gewicht fallen. Wenn auch die Praxis in vielen Fällen s ch ausschließlich an stark wirksame Stoffe halten muß und daher nur diesen den Titel eines Desinfektionsmittels einräumt, so braucht die theoretische Betrachtung sich an solche, immerhin wilkürliche, Unterscheidungen nicht zu halten, um so mehr als in Wirklichkeit eine stetige Uebergangsreihe von den heroischen Bakteriengiften bis zu angeblich harmlosen Stoffen besteht.

Diese Untersuchungen boten zugleich die Möglichkeit, einer allgemeinen Frage näher zu treten, die bereits mehrmals von früheren Untersuchern angeschnitten wurde und sich mit dem Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Bakteriengiftigkeit im allgemeinen (ohne Rücksicht auf Elektivität) befaßt. Nebenbei wurde nicht unterlassen, einigen sich darbietenden, auf den Mechanismus von Desinfektion und Entwickelungshemmung bezüglichen Fragen Aufmerksamkeit zu schenken.

II. Technik der Versuche.

Die Mehrzahl der hier mitzuteilenden Versuche betrifft, ebenso wie im 1. Teil, Hemmungsversuche, und wurde hier, ebenso wie dort, hauptsächlich Peptonfleischwasseragar als Nährboden benutzt. Die gewünschte Konzentration des zu untersuchenden Zusatzes wurde in der Weise hergestellt, daß die abgewogene Substanzmenge im verflüssigten, noch heißen Agar aufgelöst wurde. Kamen sehr schwache Konzentrationen (bei stark giftigen Substanzen) in Betracht, so wurde eine entsprechende Menge verdünnter Lösung dem verflüssigten Nährboden zugesetzt. Der Einfachheit halber wurden die Konzentrationen nach Prozenten hergestellt; in den Tabellen erscheinen sie in molare Konzentrationen umgerechnet. Von jeder geprüften Konzentration wurden 30 oder 25 ccm gifthaltigen Agars hergestellt und auf 12 kleine sterile Widal-Reagenzgläschen (10/130 mm) verteilt und dieselben zum Erstarren schräggelegt. Von einer nachträglichen Sterilisation des verteilten Agars wurde abgesehen, um eventuellen Zersetzungen der zu prüfenden Substanzen vorzubeugen. Die Erfahrung hat gezeigt, daß bei Einhaltung gewisser Vorsicht Verunreinigungen leicht ferngehalten werden können, und sind unter Zehntausenden von Röhrchen nur einige als verunreinigt befunden worden. Manche Substanzen bewirken im Nährboden das Auftreten von Trübungen, Flockungen bis zu groben Niederschlägen, dieselben wurden jedoch, um Komplikationen zu vermeiden, nicht entfernt, sondern nur nach Möglichkeit im Nährboden fein verteilt.

Die über Nacht erstarrten und liegen gelassenen Röhrchen wurden am nächsten Morgen beimpft, und zwar immer mit einer und derselben ziemlich großen Oese junger Bouillonkultur — beim Diphtheriebazillus wurde eine junge Kultur auf Loeffler-Serum mit ca. 5 ccm Bouillon abgeschwemmt, beim Choleravibrio kam Cholerabouillon zur Anwendung. Da die Menge des Impfmaterials das Ergebnis der Hemmungsversuche beeinflussen kann (s. unten) und möglichst vergleichbare Resultate angestrebt wurden, so wurde immer getrachtet, gleich stark getrübte Kulturen zur Impfung zu verwenden. Freilich gelingt dies nur bis zu einem gewissen Grade, da die Trübung von Kapselbakterienkulturen (Sarc. tetragena, B. pneumoniae) eine qualitativ andere ist, als etwa diejenige von M. pyogenes oder M. candicans. Die 12 Agarröhrchen jeder Giftkonzentration wurden, ebenso wie in den Farbstoffversuchen, mit je 6 grampositiven und 6 gramnegativen Testarten beimpft, und zwar:

B. anthracis (asporogen)	B. typhi
Sarc. tetragena	B. coli
Micr. pyogenes α	B. pneumoniae
Micr. candicans	B. pyocyaneum
Coryneb. diphtheriae	B. vulgare
Coryneb. pseudodiphthericum	V. cholerae

Ueber ergänzende Versuche mit anderen Bakterienarten, die zur Kontrolle der mit den Repräsentativarten erzielten Ergebnisse angestellt wurden, soll noch weiter unten berichtet werden.

Bei jedem untersuchten Stoff wurde versucht, zwei Kardinalpunkte seiner Giftigkeitsskala festzustellen, und zwar diejenige Konzentration, bei der keine der eben erwähnten Bakterienarten mehr wächst, anderseits aber diejenige, die das Wachstum aller erlaubt. Man könnte sie als obere und untere Giftigkeitsgrenze bezeichnen. Es erwies sich jedoch nicht immer als möglich, die erste obere Grenze der Hemmungswirkung zu erreichen, indem bei schwach wirksamen Substanzen auch bei Sättigungskonzentration nicht alle untersuchten Arten gehemmt werden. Sodann aber wird bei Zusatz höherer Konzentrationen mancher Substanzen der Agar unter Quellung und Erweichung [$MgSO_4$ 20—30 Proz., $K_2C_2O_4$ 10—30 Proz., Na_2HPO_4 30 Proz., Li_2SO_4 12 Proz., $NaClO_4$ 10 Proz., NaCNS 12,5 Proz., NaBr 25 Proz., KBr 25 Proz., NH_4CNS 6—8 Proz., K_2HPO_4 20 Proz., $CoK_3(CN)_6$ 25 Proz., NH_4ClO_4 10 Proz., $NaPo_3$ 2—8 Proz., KNO_3 30 Proz.,] oder unter Flocken- und Niederschlagsbildung [Na_2SO_3 30 Proz., Na_2SO_4 30—40 Proz., $K_4Fe(CN)_6$ 20 Proz., $Na_4Fe(CN)_6$ 15 Proz., Natriumtartrat 40 Proz., Natriumzitrat neutr. 20 Proz., Lithiumzitrat 20 Proz.] verflüssigt und daher zum Beimpfen ungeeignet. In diesem Fall wurden die Versuche mit Bouillon angestellt, indem abgewogene Mengen der geprüften Stoffe in erhitzter Bouillon aufgelöst wurden; sodann wurde die gifthaltige Bouillon mittels steriler Pipitte à 2 ccm in sterile Widal-Röhrchen verfüllt und nach Erkalten in gewöhnlicher Weise beimpft.

Die Beurteilung der Wachstumsresultate erfolgte durch Vergleich mit dem Wachstum auf einem Agarröhrchen derselben Herstellung, jedoch ohne Giftzusatz[1]). Diese Kontrolle ist deshalb wichtig, weil bekanntermaßen kleinste Abweichungen in der Zusammensetzung des Nährbodens („oligodynamische Einflüsse") kleine, sonst unmerkliche

1) Als „Gift" bezeichne ich hier global jeden für das Bakterienwachstum differenten Stoff, sofern er keinen Nahrungsstoff abgibt.

Hemmungen eventuell bis zur völliger Entwickelungshemmung potenzieren können. Die Kontrollröhrchen waren immer mit einem homogenen, üppigen Bakterienrasen bedeckt — solches Wachstum wurde in den Protokollen mit +++ bezeichnet. Schwache Hemmung, entsprechend einem merklich ärmeren Wachstum, bedeuten ++, stärkere Hemmung, die diskrete, eben zu einem Belag konfluierende Kolonien ergibt, führt die Bezeichnung +. Sodann folgen: viele Kolonien, ganz diskret (200 bis 1000), dann etwa 10—100 einzelne, dann vereinzelte (1—10), endlich Ausbleiben jeglichen Wachstums, mit — bezeichnet. Schwierigkeiten kann die Beurteilung des Wachstumserfolgs, speziell bei zart wachsenden Arten (Typhus, Diphtherie, Cholera) und bei höheren Konzentrationen hemmender Stoffe bieten — indem ein sehr zarter Belag oft nicht leicht von feinen Ausscheidungen unlöslicher Substanzen der Oberfläche des Agars zu unterscheiden ist — hier muß natürlich die mikroskopische Untersuchung aushelfen. Auch muß man sich hüten, bei Ueberschreitung der Löslichkeitsgrenze des Zusatzes feine, meist auf der Oberfläche aufschießende Kriställchen nicht mit kleinen Kolonien zu verwechseln (dieselben entstehen meist dadurch, daß die Löslichkeitsgrenze im heißen Agar höher ist als im erkalteten und daher nach dem Erstarren der vorher gelöste Ueberschuß auskristalliert). Doch auch ohne Ueberschreiten der Löslichkeitsgrenze werden zuweilen feste Abscheidungen auf der Agarfläche, besonders an den Kolonien selbst, beobachtet, denen sie ein abnormes Aussehen verleihen, so z. B. bei Ca-, Sr- und Ba-Salzen (Karbonate?).

Noch größere Schwierigkeiten kann die Beurteilung der Hemmungsresultate bei der Bouillon bereiten, indem Flockungen, Trübungen und gröbere Niederschläge entweder Bakterienwachstum vortäuschen können, oder aber Zweifel darüber aufkommen lassen, ob nicht im Niederschlag Bakterien mitenthalten sind. Auch die mikroskopische Untersuchung erfordert in solchen Fällen gewisse Vorsicht und Uebung — sie erfolgt am besten im ungefärbten Zustand, nötigenfalls auch im gefärbten (hierbei wird am fixierten Präparat am besten der Salzüberschuß durch Auswaschen entfernt).

Bei der Beurteilung des Hemmungserfolges muß auch dem Zeitfaktor Beachtung geschenkt werden. Besät man eine Reihe von Röhrchen mit steigender Konzentration des Giftzusatzes, so wird man die Röhrchen mit den geringsten (noch unwirksamen) Zusätzen gleichzeitig mit dem Kontrollröhrchen bewachsen finden, die mit dem nächsthöheren (eben wirksamen) Zusatz werden etwas später Wachstum aufweisen, noch später die mit stärker wirksamen Zusätzen. Theoretisch würde das die Forderung ergeben, die Beurteilung des Endresultates möglichst lange hinauszuschieben. Dem steht jedoch, wenigstens bei der Agarmethode, der Umstand entgegen, daß die Oberfläche bei längerer Bebrütung eintrocknet und dadurch die Konzentration des Giftzusatzes merklich geändert wird. Sodann aber zeigt die Beobachtung, die hier doch das entscheidende Wort hat, daß bei der Agarmethode die Ausdehnung der Beobachtungsfrist über 2 Tage (bei 37° C) hinaus zwecklos ist, da nach diesem Termin keine neuen Kolonien mehr erscheinen. Bei der Bouillonmethode kommt es — wenn auch nur sehr selten — zu einer nachträglichen Trübung von Röhrchen, die bis zu 48 Stunden steril erschienen. Doch kann man füglich auch hier eine Beobachtung, die sich auf 2 (in manchen Versuchen auf 3—4) Tage erstreckt, statuieren, da es sich ja nicht um absolute Werte, sondern um Vergleichswerte handelt.

Außer der Beeinflussung des Wachstums in quantitativer Beziehung wurden, ebenso wie früher, auch qualitative Aenderungen als Ausdruck von Funktionsstörungen beachtet — so beim B. vulgare das Vorkommen resp. Ausbleiben des Ausschwärmens, beim B. pyocyaneum Variationen der Farbstoffbildung, bei den Kapselbildnern mehr oder weniger üppiges, schleimig erhabenes Wachstum eventuell bis zu flachen, unscheinbaren Belägen. Ueber Veränderungen der dem Nährboden zugesetzten Stoffe soll weiter unten im speziellen Teil berichtet werden. Endlich wurde in vielen Fällen auch den Chemomorphosen Beachtung geschenkt, wie sie bereits früher von Maassen, Gamaleia, Hata, v. Eisler u. a. beobachtet wurden als Ausdruck von Salzwirkungen auf Bakterien.

Nicht unerwähnt mag bleiben, daß bei manchen Giften, besonders bei Schwermetallsalzen, neben der Hemmungswirkung bei höheren Zusätzen eine Stimulation im Sinne eines üppigeren Wachstums oder gesteigerter Farbstoftbildung bei Anwendung untertoxischer Konzentrationen beobachtet werden konnte. Diese Erscheinung ist bekanntlich zuerst von Schulz sowie von Biernacki bei der Hefegärung beschrieben worden und konnte als Schulzsches Gesetz bei verschiedenen Lebenserscheinungen bestätigt werden (von Hüne für die Vermehrung der Bakterien).

Die zu den Versuchen herangezogenen Chemikalien waren meist reine bezw. reinste „zur Analyse" bestimmte Kahlbaumsche Präparate; in wenigen Fällen wurden ebensolche von Merck, Schuchardt oder anderen Fabriken verwendet. Bei leicht zersetzlichen oder stark hygrophilen Substanzen wurden entsprechende Vorsichtsmaßregeln beobachtet.

Die bei Abtötungs-, sowie kombinierten Abtötungs- und Hemmungsversuchen befolgte Technik wird weiter unten des näheren erörtert werden.

III. Abtötung und Entwickelungshemmung.

Bevor ich an die Darstellung und Besprechung meiner eigentlichen Versuchsergebnisse herantrete, sehe ich mich veranlaßt, dem im Titel dieses Abschnittes genannten Thema einige Bemerkungen zu widmen.

Seit Kochs und Gepperts grundlegenden Untersuchungen hat man eine scharfe Trennung zwischen Abtötung und Entwickelungshemmung durchzuführen sich bemüht. Vom praktischen Standpunkt aus, und dieser war ja für die meisten Untersucher maßgebend, gewiß mit vollem Recht. Denn wenn auch schon die Entwickelungshemmung im Kampfe mit den Infektionserregern eine nicht zu verschmähende Waffe abgibt, so wird man, wenn nur irgend möglich, der Sicherheit halber immer bestrebt sein, eine volle Abtötung zu erzielen, besonders wenn es sich um hochpathogene Keime handelt, die schon in geringster Anzahl imstande sind, eine folgenschwere Infektion herbeizuführen. Es ist jedoch leider nicht zu verkennen, daß unter dem Einfluß dieser gewiß berechtigten Unterscheidung auch theoretisch die Entwickelungshemmung sozusagen in Mißkredit geraten und zu einem Stiefkind der Desinfektionsforschung geworden ist. So kommt es, daß ein Forscher, der selber viel mit Entwickelungshemmung sich befaßt hat, darüber schreiben konnte: „Der Begriff der Entwicklungshemmung ist zum Teil einem praktischen Bedürfnis entsprungen, um der Verwendung gewisser Stoffe, welche nur schwach oder überhaupt nicht keimtötend sind, eine theoretische Stütze zu sichern. Die Entwickelungshemmung

ist tatsächlich oft nichts anderes, als eine Notlüge zur Rechtfertigung schlechter Desinfizientien.“ (Kiß, S. 155.)

Demgegenüber möchte ich nun einen etwas abweichenden Standpunkt vertreten. Abtötung wie Entwickelungshemmung sind beide zweifellos als Manifestationen ein und derselben Giftwirkung aufzufassen. Der Vorgang dieser Giftwirkung ist nun ein recht komplizierter und, was nicht oft genug wiederholt werden kann, für verschiedene Gifte bei ein und demselben Testobjekt, für dasselbe Gift bei verschiedenen Testbakterien ein verschiedener. Ein Gift kann durch katalytischen Abbau die Struktur des Bakterienprotoplamas stören — es kann durch Substitution oder Anlagerung ein funktionsuntüchtiges Substrat schaffen, es kann weiter die kolloidchemische Struktur in mannigfacher Weise stören und dadurch den Tod herbeiführen, es kann ferner nicht das ganze Protoplasma angreifen, sondern lediglich als „Membrangift“ die normalen Permeabilitätsverhältnisse ändern und damit den Stoffaustausch der Zelle stören oder unterbinden. Von den meisten dieser Aenderungen wissen wir, daß sie, je nach Intensität und Einwirkungsdauer des provozierenden Agens, reversibel oder irreversibel sein können — der letztere Fall bedeutet dann den Tod der Bakterienzelle, der erstere einen Zustand, in dem zwar mehr oder minder wichtige Lebensfunktionen gestört oder sistiert werden können, von dem jedoch nach nicht allzu langer Dauer und nach Wiederherstellung der normalen bezw. optimalen Lebensbedingungen eine Erholung möglich ist.

Im Sinne dieser Betrachtung wäre die Entwickelungshemmung ebenso wie die Abtötung der Bakterien eine durch Intensität und Einwirkungsdauer bedingte Art von Giftwirkung. Man könnte das vielleicht so ausdrücken, daß Entwickelungshemmung eine im Werden begriffene Abtötung ist. Die Erfahrung lehrt uns, daß schwächere Giftkonzentrationen in längerer Zeit dasselbe leisten, was stärkere in kürzerer Zeit. Sei beispielshalber Dl die in einer Stunde abtötende Konzentration eines Desinfiziens, so wird $\frac{Dl}{2}$ sich etwa in 4 Stunden wirksam erweisen, $\frac{Dl}{4}$ in 20 Stunden und $\frac{Dl}{8}$ vielleicht in Tagen — noch schwächere Konzentrationen werden es nicht mehr zur Abtötung bringen, sondern nach einer anfänglichen Wachstumshemmung die Vermehrung erlauben, vielleicht sogar unter Stimulation (durch Auslese resistenterer Keime von höherer Vitalität oder durch Anpassungsvorgänge, oder durch wirkliche Stimulation im Sinne einer Hyperkompensation?). Der zeitlich progressive Charakter der Giftwirkung ist, wie von Reichenbach in überzeugender Weise dargetan wurde, vor allem auf die abgestufte Resistenz der in einer Kultur enthaltenen Keime zurückzuführen. Starke Konzentrationen eines Giftes werden diese Resistenzunterschiede kaum zum Vorschein kommen lassen — schwächere werden zunächst die schwächsten Keime dahinraffen, die resistenteren werden zunächst nur in wichtigen Lebensfunktionen gestört — sagen wir in der Stoffaufnahme, Stoffverarbeitung oder Ausscheidung — werden dadurch für sonstige unvermeidliche Schädlichkeiten empfindlicher, fallen dem Hungertode anheim, trotz reichlich vorhandener Nahrung, oder werden ein Opfer autolytischer Vorgänge. Bei noch schwächeren Giftkonzentrationen kann vielleicht nur eine Beschränkung des Stoffwechsels und eine Behinderung der Vermehrung eintreten — dann werden wir eine Zeitlang eine unverminderte,

aber sich auch nicht vermehrende Keimzahl feststellen können — die über kurz oder lang entweder zum Absterben, oder aber zu einer nachträglichen Vermehrung führt (nach erfolgter Auslese oder Anpassung). Es ist auch der Fall denkbar, daß bei ungestörtem Stoffwechsel nur die Zellteilungsmechanismen als die empfindlichsten inhibiert werden — es können dann die teratologischen Riesenwuchsformen entstehen, die als Chemomorphosen vielfach bei Einwirkung subletaler Giftkonzentrationen beobachtet werden.

Als Beispiel der progressiven Giftwirkung sei folgender kombinierte Hemmungs- und Abtötungsversuch mitgeteilt (Tab. I): Als Einwirkungsmedium diente (um nebenbei auch den Einfluß der Ernährung festzustellen) einerseits unverdünnte Bouillon, anderseits 10-fach mit destilliertem Wasser verdünnte. Das Volumen der Proben, die mit 28, 21, 14, 9,33, 7, 4,66, 0 Proz. NaCl versetzt wurden, betrug 1 ccm — dieselben wurden mit je einer Oese junger Bouillonkultur der obengenannten 12 Testarten beimpft und bei 37° C bebrütet. Nach 8—24, sowie 72 Stunden wurde bei jedem Röhrchen makroskopisch der Wachstumserfolg an vorhandener oder fehlender Trübung festgestellt, sodann nach Durchmischen von jeder Probe eine Oese in ein Widal-Röhrchen mit 2 ccm Bouillon überimpft und daselbst nach 2-tägiger Bebrütung am positiven oder negntiven Wachstumserfolg die fehlende oder erfolgte Abtötung im eigentlichen Versuchsröhrchen konstatiert. Die genauere Einsichtnahme in die Versuchsergebnisse der Tab. I (s. folgende Seiten) zeigt folgendes:

Vergleicht man zunächst in I A die 3 Horizontalreihen des B. anthracis, so sieht man übereinstimmend Abtötung in den ersten 3 Röhrchen, das 4. zeigt Hemmung nach 8 Stunden, die nach 24 Stunden schwindet, das 5. eine Hemmung, die erst nach 72 Stunden behoben ist, das 6. zeigt ungehemmtes Wachstum. Ebensolche vorübergehende Hemmung zeigt Sarc. tetragena (Röhrchen 4 und 5) M. pyogenes (R. 3 u. 4), M. candicans (R. 3), Coryn. pseudodiphth. (R. 4, 5, 6), B. typhi (R. 6), B. coli (R. 5), B. pneumoniae (R. 5), B. pyocyaneum (R. 6), B. vulgare (R. 4), V. cholerae (R. 6). Umgekehrt finden wir in manchen Fällen, daß in manchen Röhrchen nach 8 Stunden die Ueberimpfung ein positives Resultat gibt, eine spätere Ueberimpfung aber steril bleibt zum Zeichen progressiver Abtötung: so Sarc. tetragena (R. 1), Coryn. pseudodiphth. (R. 1, 2), B. typhi (R. 1, 2, 3, 4, 5), B. coli (R. 1, 2), B. pneumoniae (R. 1, 2, 3, 4), B. pyocyaneum (R. 1, 2, 3), B. vulgare (R. 1, 2).

Aehnliche Erscheinungen treten uns in I B entgegen. Ganz allgemein kann man also sagen, daß die Hemmung die Tendenz hat, von rechts nach links zurückzugehen, die Abtötung von links nach rechts vorwärtszuschreiten. *Die Hemmung ist anfangs am größten und geht allmählich zurück, die Abtötung ist ein progressiver Vorgang. Die Folge dieser entgegengesetzten Tendenzen ist, daß Hemmungs- und Abtötungswerte einander immer sich mehr nähern.* Das erhellt am besten aus folgender Berechnung: wenn wir von denjenigen Röhrchen absehen, die entweder $\frac{-}{-}$ oder $\frac{+}{+}$ aufweisen, wo also Hemmung und Abtötung miteinander übereinstimmen, so bleiben die Röhrchen $\frac{-}{+}$ die eigentliche Domäne der Entwickelungshemmung. Berechnen wir nun die Zahl solcher Röhrchen

in A nach 8 Stunden, so bekommen wir 50, nach 72 Stunden sind es aber nur mehr 15, die restlichen 35 haben die Anzahl der $\frac{-}{-}$, also der übereinstimmenden Hemmungs- und Abtötungsresultate vermehrt. Ebenso finden wir in B nach 8 Stunden die Anzahl der Diskrepanzen gleich 47, nach 72 Stunden nur mehr 7. Die Distanz zwischen Abtötung und Hemmung verkleinert sich also mit der Zeit und kann bei genügend langer Beobachtungsdauer gleich Null werden (Ineinanderrücken der Abtötungs- und Hemmungsgrenzen in der Tabelle).

Tabelle I.

Versuchsanordnung siehe im Text. Die Horizontalreihen entsprechen den einzelnen Testarten und zwar:

I. B. anthracis (asporogen)
II. Sarc. tetragena
III. Micr. pyogenes
IV. Micr. candicans
V. Coryneb. diphtheriae
VI. Coryneb. pseudodiphther.
VII. B. typhi
VIII. B. coli
IX. B. pneumoniae
X. B. pyocyaneum
XI. B. vulgare
XII. V. cholerae

+ bedeutet Wachstum, — kein Wachstum. In jedem einzelnen Fall bedeutet das Zeichen links oben das Resultat der Hemmung im betreffenden Röhrchen, dasjenige rechts unten das Resultat der Abtötung, beurteilt nach dem Wachstum der überimpften Probe. Die Resultate der Kontrollröhrchen sind in der 2. und 3. Kolonne (nach 24 und 72 Stunden) nicht mehr wiederholt. Eingekreist sind paradoxe Resultate, | bedeutet die untere Abtötungs-, ⋮ die untere Hemmungsgrenze.

A.

Bouillon ½ — Nach 8 Stunden, NaCl Proz.

	28	21	14	9,33	7	4,66	0
I	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	+/+	+/+
II	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
III	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
IV	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+
V	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+
VI	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+
VII	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+
VIII	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
IX	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
X	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+
XI	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
XII	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	+/+

Bouillon ½ — Nach 24 Stunden, NaCl Proz.

	28	21	14	9,33	7	4,66
I	—/—	—/—	—/—	—/+	+/+	+/+
II	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
III	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+
IV	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+
V	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
VI	—/+	—/—	—/+	—/+	—/+	—/+
VII	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	+/+
VIII	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
IX	—/⊕	—/—	—/—	—/+	+/+	+/+
X	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	+/+
XI	—/—	—/—	—/+	—/+	+/+	+/+
XII	—/+	—/+	—/—	—/—	—/—	+/+

Bouillon ½ — Nach 72 Stunden, NaCl Proz.

	28	21	14	9,33	7
I	—/—	—/—	—/—	+/+	+/+
II	—/—	—/+	—/+	+/+	+/+
III	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
IV	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+
V	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
VI	—/—	—/—	—/+	+/+	+/+
VII	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—
VIII	—/—	—/—	—/+	—/+	+/+
IX	—/—	—/—	—/—	—/—	+/+
X	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+
XI	—/—	—/—	—/+	—/+	+/+
XII	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—

Von sonstigen Resultaten, die aus der Tabelle herauszulesen sind, sei zunächst auf den Einfluß der Ernährung hingewiesen. Die A-Reihe weist nach 72 Stunden 27, die B-Reihe 38 abgetötete Röhrchen auf, die A-Reihe 41 gehemmte, die B-Reihe 45. Die herabgesetzte Nahrungszufuhr steigert also den Abtötungserfolg — in geringem Grade auch den Hemmungserfolg. Sodann sei vorausgreifend hier schon auf die verschieden starke Beeinflussung einzelner Bakterienarten sowohl als der ganzen Gruppen der grampositiven und gramnegativen hingewiesen. Die ersteren weisen 16 gehemmte und 6 abgetötete Röhrchen, die letzteren 26 gehemmte und 21 abgetötete auf — es sind folglich die Grampositiven im allgemeinen dem NaCl gegenüber deutlich resistenter als die Gramnegativen. Als Extreme vergleiche man etwa M. pyogenes und M. candicans einerseits und B. typhi und V. cholerae anderseits — die letzteren sind im Abtötungsversuch mindestens 4mal empfindlicher als die ersteren. Man beachte auch die eingeklammerten paradoxen Resultate, die die Regelmäßigkeit der Reihen in unliebsamer Weise unterbrechen und als unerbetene Störenfriede trotz peinlichster Genauigkeit wohl allen Desinfektionsforschern zur Genüge bekannt sind.

Um nun zu unserem eigentlichen Thema zurückzukehren, sei bemerkt, daß die im angeführten Versuch zutage tretenden zeitlichen Verlaufseigentümlichkeiten der Abtötung und Entwickelungshemmung in zahlreichen Versuchen mit anderen Giften in mannigfacher quantitativer Abstufung ausnahmslos bestätigt werden konnten. Nur ganz ausnahmsweise wird diese Gesetzmäßigkeit von der Erscheinung durchbrochen,

B

Bouillon $^1/_{10}$

	Nach 8 Stunden NaCl Proz.							Nach 24 Stunden NaCl Proz.						Nach 72 Stunden NaCl Proz.					
		21	14	9,33	7	4,66	0	28	21	14	9,33	7	4,66	28	21	14	9,33	7	4,66
I	—	— / —	— / —	— / —	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +
II	—	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / —	⊕	— / —	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +	+ / +
III	+	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / +	+ / +	+ / +	+ / +
IV	+	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / —	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +
V	+	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +	+ / +
VI	+	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / +	— / +	+ / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +	+ / +
VII	+	— / +	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	— / —	+ / +
VIII	+	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / +	— / +	+ / +	+ / +
IX	⊕	— / —	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / +	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	+ / +	+ / +
X	—	— / +	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / +	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / +	— / +	+ / +
XI	+	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	+ / +	— / —	— / +	— / +	— / +	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / +	+ / +	+ / +
XII		— / —	— / —	— / —	— / —	— / +	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	— / —	+ / +	— / —	— / —	— / —	— / —	— / +	+ / +

daß ein Röhrchen, das bei der ersten Abimpfung kein Wachstum ergab, bei einer weiteren doch noch lebensfähige Keime ergibt. Als Erklärung für dieses paradoxe Verhalten könnte man vielleicht folgende Hypothese gelten lassen: von den eingesäten 3 Millionen Keimen (so viel enthält ungefähr eine Oese junger Kultur, die als Einsaat gedient hat) seien 5 am Leben geblieben, aber in einem geschwächten Zustand. Bei der Probeentnahme, die ebenfalls 1 Oese = $^1/_{150}$ ccm beträgt, ist die Wahrscheinlichkeit einen von diesen 5 Keimen in Bouillon zu übertragen gleich $^5/_{150} = ^1/_{30}$ es wird also in den meisten Fällen kein einziger Keim übertragen, und die Bouillon bleibt steril. Geht die ursprüngliche Probe weiter, so können die überlebenden Keime oder einer von ihnen sich an das Gift anpassen und eventuell vermehren, so daß bei einer folgenden Probeentnahme die Wahrscheinlichkeit einer Uebertragung lebender Keime wächst. Hat die Vermehrung die Zahl von 150 lebenden Keimen erreicht, so wird sie gleich $^{150}/_{150} = 1$ d. h. zur Gewißheit eines positiven Erfolges. Auch bei fehlender Vermehrung kann jedoch der Zufall der zweiten Uebertragung günstiger sich erweisen als der ersten, wohl natürlich auch umgekehrt.

Auf Grund dieser Erfahrungen kommt man zum Schluß, daß Entwickelungshemmung und Abtötung nur zwei Stadien ein und desselben Vergiftungsvorganges sind, die wohl zeitlich, nicht aber wesentlich voneinander zu trennen sind (vgl. ähnliche Anschauungen bei Schiemann). Ist dem aber so, dann wird man zugeben müssen, daß es eine Frage der Opportunität bzw. der besonderen Zwecke ist, die man verfolgt, ob der eine oder der andere Vorgang als Maßstab der Giftwirkung gewählt wird. Wenn wir den in mancher Beziehung analogen Prozeß der Hämolyse zum Beispiel nehmen, so kann man entweder den Zeitpunkt des eben beginnenden Farbstoffaustrittes oder den des vollständigen der Beurteilung zugrunde legen — ja theoretisch könnte man nichts dagegen einwenden, wenn man sich an die beginnende Exosmose der farblosen Inhaltsstoffe der Erythorozyten halten würde, die mit den soeben genannten Erscheinungen durchaus nicht zu koinzidieren braucht, sofern uns eine bequeme Methode zur Feststellung dieses Phänomens zu Gebote stünde. Daß man sich also bei Desinfektion an den „absoluten Nullpunkt", die Abtötung sämtlicher Bakterien gern hält, ist im Hinblick auf die praktischen Aufgaben der Desinfektion ohne weiteres verständlich. Bei heroisch wirkenden Giften, wo man mit kurzen Einwirkungszeiten zu rechnen hat, ist sie zweifellos am Platze.

Hierbei kann man auch einer anderen theoretisch wichtigen Forderung Genüge leisten — nämlich Bakterien und Gift in einem indifferenten Medium, z. B. H_2O, einander gegenüberstellen und so manche die kausale Analyse störende Faktoren — Bindung des Giftes an das Medium, Beeinflussung der Dissoziation u. dgl. — nach Belieben ausschalten. Bei langsam wirkenden Giften ist natürlich eine derartige Versuchsanordnung nicht tunlich, da sonst zu der eigentlichen Giftwirkung Hungererscheinungen sich gesellen könnten, die nicht vernachlässigt werden dürfen (außer wenn es sich um Sporen handelt), die aber schwer quantitativ zu fassen sind. Man wird also in solchen Fällen Hemmungsversuche in geeigneten Nährböden anstellen, höchstens wird man, soweit tunlich, die Menge der Nährstoffe auf ein entsprechendes Maß reduzieren, z. B., 5-fach verdünnte Bouillon verwenden, wie ich zum Teil getan habe. Es wird dadurch die oben erwähnte Komplikation zum Teil ausge-

schaltet, zugleich sind aber den Bakterien ganz ausreichende Ernährungs- und Vermehungsbedingungen gesichert.

Wie oben gezeigt wurde, laufen solche länger ausgedehnte Hemmungsversuche ebenfalls auf Abtötung der Keime hinaus, sind also gewissermaßen zugleich auch Abtötungsversuche. Es mag aber hier darauf hingewiesen werden, daß auch die etwas mühsamere Feststellung partieller Hemmungserfolge, d. h. verschiedengradiger Herabsetzung des Wachstums- und Vermehrungstempos eingehender studiert zu werden verdiente, als es bis jetzt geschehen ist. Angesichts des ausgedehnten Arbeitsplanes schien es jedoch vorderhand angezeigt, an der „absoluten" Hemmung festzuhalten, deren Feststellung einfacher und greifbarer ist, als diejenige partieller Hemmungen einerseits oder der Abtötung anderseits.

Was besonders die letztere betrifft, so wissen wir durch die Untersuchungen von Geppert, vor allem aber durch die Arbeiten von Ottolenghi über den Scheintod der Bakterien, daß oft die landläufigen Prüfungsmethoden uns noch am Leben gebliebene Keime übersehen lassen, die erst durch besondere Maßregeln zur Vermehrung gebracht werden können. Es mag sein, daß es nur ganz vereinzelte „Ausnahmekeime" von besonderer Resistenz sind, die auf diese Weise dem Scheintod entrissen werden können — jedenfalls zeigen uns diese Beobachtungen, daß auch die Abtötungsmethode keine sichere Gewähr bietet, daß alle zum Versuch herangezogenen Keime auch wirklich abgetötet wurden. Dies um so mehr, als ja nur für einige wenige Desinfektionsmittel Methoden uns zu Verfügung stehen, die es erlauben, den letzten Rest des anhaftenden Desinficiens von den Bakterien zu entfernen bzw. unschädlich zu machen. Es ist wahrscheinlich, daß die Abtötungskurve in vielen Fällen asymptotisch verläuft und daß dann für die betreffende Konzentration das Aufsuchen der „absoluten Abtötung" vergeblich wäre. Auch hier muß man also sich mit dem empirisch Möglichen begnügen und mit Paul und Krönig bereits dann von erfolgter Desinfektion sprechen, wenn das Mittel so auf die Bakterien eingewirkt hat, daß diese nicht mehr auf einem bestimmten Nährboden unter bestimmten Verhältnissen auskeimen und sich vermehren, womit keineswegs gesagt ist, daß die Bakterien auch wirklich abgetötet sind.

Von diesen Erwägungen ausgehend, habe ich, wie bereits in einer früheren Arbeit (Verf. und Okolska), darauf verzichtet, eine Entgiftung des den Bakterien anhaftenden Desinfiziens, nach Abschluß der Giftwirkung in den Abtötungsversuchen, durchzuführen. Angetrocknete Bakterien zu verwenden, verbot sich angesichts der verschiedenen, zum Teil hohen Austrocknungsempfindlichkeit der verwendeten Bakterienarten. Chemische Neutralisation ist umständlich und auch nur für wenige Gifte möglich. Ich habe mich trotz aller Bedenken darauf beschränkt, die mögliche Nachwirkung durch Verdünnung aufzuheben. Bei Verwendung einer $^1/_{150}$ ccm fassenden Oese zur Aussaat, die in 2 ccm erfolgte, betrug diese Verdünnung der ursprünglichen Giftkonzentration das 300-fache. Daß bei der Mehrzahl der untersuchten Neutralsalze, auch vieler sauren und alkalischen Salze, dadurch eine Ausschaltung nachträglicher Giftwirkung erreicht wird, ist als fast sicher anzunehmen. Eine ernstere Fehlerquelle mag vielleicht damit bei den stark giftigen Schwermetallsalzen gegeben sein — doch kam es auch nicht darauf an, absolute Abtötungswerte zu eruieren, sondern Vergleichswerte für verschiedene Bakterienarten, was wohl auch erreicht wurde.

Von den Versuchsfaktoren, die sowohl die Abtötung als auch die Entwickelungshemmung beeinflussen können, ist vor allem die schon oben erwähnte Konzentration der dargebotenen Nährstoffe zu nennen. Hierbei sind wohl zwei Möglichkeiten zu beachten: erstens die resistenzherabsetzende Wirkung des Nahrungsmangels, wie sie für höhere Tiere experimentell nachgewiesen wurde — zweitens aber die Möglichkeit der Bindung eines Giftanteils an das Nährsubstrat und die dadurch bedingte Herabsetzung der aktiven Giftmenge. In dem vorhin besprochenen NaCl-Versuch dürfte wohl hauptsächlich der erstgenannte Faktor in Frage kommen — bei anderen Giften, wie z. B. beim $HgCl_2$ und $ZnCl_2$ in den folgenden Versuchen (Tab. II u. IIa), können beide in Betracht gezogen werden.

Auf diese Bindung von beträchtlichen Giftanteilen durch den Nährboden (s. darüber auch bei Chick und Martin sowie Ottolenghi, Bechhold und Ehrlich u. a.) möchte ich eine interessante Beobachtung zurückführen, die ich an verschiedenen Quecksilberverbindungen gemacht habe. Stellt man nämlich einen kombinierten Hemmungs- und Abtötungsversuch mit $HgCl_2$ in der Weise an, daß in einer Reihe die Bouillon zusammen mit dem zugesetzten $HgCl_2$ erhitzt wird (etwa 15' lang auf 80° C), in einer zweiten die Bouillon sowie die entsprechenden $HgCl_2$-Konzentrationen jede besonders für sich erhitzt und dann erst zusammengebracht werden, so sieht man, daß der Hemmungs- und Abtötungserfolg in der zweiten Reihe ausgesprochen stärker ist als in der ersten. Tabelle III bringt einen derartigen Versuch mit

Tabelle II.

Abtötungs- und Hemmungsversuch mit verschiedenen, abgestuften $HgCl_2$-Konzentrationen in der A-Reihe in $^8/_{10}$ verdünnter Bouillon, in der B-Reihe in $^1/_{10}$ verdünnter Bouillon. Volumen der Proben je 1 ccm. Beimpft mit je 1 Oese junger Bouillonkulturen der grampositiven Testarten (I—VI s. Tab. I). Nach 3-tägiger Bebrütung bei 37° C makroskopische Feststellung des Hemmungserfolges, sowie Ueberimpfung von je 1 Oese in 2 ccm Bouillon. In diesen Proben wird nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° der Abtötungserfolg konstatiert. — Endresultat: 31 Hemmungen bzw. 30 Abtötungen in der A-Reihe gegen 41 bzw. 40 in der B-Reihe.

	A Bouillon $^8/_{10}$									B Bouillon $^1/_{10}$								
	$HgCl_2$-Konzentration									$HgCl_2$-Konzentration								
	$^1/_{10000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{40000}$	$^1/_{80000}$	$^1/_{160000}$	$^1/_{320000}$	$^1/_{640000}$	$^1/_{1280000}$	0	$^1/_{10000}$	$^1/_{20000}$	$^1/_{40000}$	$^1/_{80000}$	$^1/_{160000}$	$^1/_{320000}$	$^1/_{640000}$	$^1/_{1280000}$	0
I	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +
II	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +	+ +	+ +
III	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +
IV	− −	− −	− +	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− +	− +	+ +	+ +	+ +
V	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +
VI	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +

Links oben Hemmung, rechts unten Abtötung. + Wachstum, — kein Wachstum.

Tabelle IIa.

Abtötungs- und Hemmungsversuch mit verschieden abgestuften $ZnCl_2$-Konzentrationen, in der A-Reihe in 10-fach verdünnter ($^1/_{10}$) Bouillon, in der B-Reihe in $^8/_{10}$ Bouillon. Beimpft mit je 1 Oese junger Bouillonkultur der 12 Testarten (I—XII, s. Tab. I). Nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° C makroskopische Feststellung des Hemmungsresultates, sowie Ueberimpfung von je 1 Oese in 2 ccm Bouillon. In diesen Proben wird nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° C der Abtötungserfolg konstatiert. + Wachstum, — kein Wachstum. Links oben in jedem Fall Hemmung, rechts unten Abtötung. Die mit . bezeichneten Proben wurden nicht angestellt. — Endresultat: 82 Hemmungen bzw. 42 Abtötungen in der A-Reihe ($^1/_{10}$ Bouillon) gegen 42 Hemmungen bzw. 6 Abtötungen in der B-Reihe ($^8/_{10}$ Bouillon).

A-Reihe, Bouillon $^1/_{10}$ (each cell: Hemmung/Abtötung)

$ZnCl_2$-Konz.	$^1/_{62.5}$	$^1/_{125}$	$^1/_{250}$	$^1/_{500}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{4000}$	$^1/_{8000}$	$^1/_{16000}$	$^1/_{32000}$	$^1/_{64000}$	$^1/_{128000}$	0
I	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
II	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
III	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
IV	.	.	.	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
V	.	.	.	.	.	—/—	—/+	—/+	—/+	—/—	—/+	—/—	+/+
VI	.	.	.	.	.	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+
VII	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
VIII	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	.	.	+/+
IX	.	.	.	—/—	—/+	—/+	—/—	—/—	—/+	—/+	.	.	+/+
X	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	.	.	.	.	.	+/+
XI	—/—	—/—	—/—	—/+	—/+	—/+	—/+	.	.	.	.	.	+/+
XII	.	.	.	.	.	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—	—/—	+/+

B-Reihe, Bouillon $^8/_{10}$ (each cell: Hemmung/Abtötung)

$ZnCl_2$-Konz.	$^1/_{62.5}$	$^1/_{125}$	$^1/_{250}$	$^1/_{500}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{4000}$	$^1/_{8000}$	$^1/_{16000}$	$^1/_{32000}$	$^1/_{64000}$	$^1/_{128000}$
I	.	.	.	—/—	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
II	.	.	.	—/—	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	.	.
III	.	.	.	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
IV	.	.	.	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
V	.	.	.	.	.	—/+	—/+	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+
VI	.	.	.	.	.	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
VII	.	.	.	—/—	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
VIII	.	.	.	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
IX	.	.	.	—/—	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.
X	—/—	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	.	.	.	.	.
XI	—/—	—/+	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	.	.	.	.	.
XII	.	.	.	.	.	—/+	—/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

Tabelle III.

Abtötungs- und Hemmungsversuch mit $HgCl_2$ in Bouillon 1/5. In der A-Reihe wurde die Bouillon mit der entsprechenden $HgCl_2$-Verdünnung vermischt und zusammen 15 Minuten bei 80° C erhitzt — in der B-Reihe wurde die Bouillon und die $HgCl_2$-Verdünnung jede für sich erhitzt und erst nach Abkühlung vermischt. Nach 3-tägiger Bebrütung der Proben bei 37° C Beurteilung des Wachstums und Abimpfen von 1 Oese in 2 ccm Bouillon. In dieser zweiten Probe Beurteilung des Wachstums nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° C. Sonst Zeichen wie in Tabelle I.

Bakterienart	A. Bouillon + $HgCl_2$ zusammen erhitzt (15'80° C)									B. Bouillon + $HgCl_2$ besonders erhitzt							
	$HgCl_2$-Konzentration:									$HgCl_2$-Konzentration:							
	1/10000	1/20000	1/40000	1/80000	1/160000	1/320000	1/640000	1/1280000	0	1/10000	1/20000	1/40000	1/80000	1/640000	1/820000	1/640000	1/1280000
I	− −	− −	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +	+ +
II	− −	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +	+ +
III	− +	− +	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +
IV	− −	− +	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− +	− −	− −	− +	+ +
V	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +
VI	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +
VII	− −	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +	+ +
VIII	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +
IX	− −	− +	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +
X	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
XI	− −	− −	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	+ +	+ +
XII	− −	− −	− −	− −	− +	+ +	+ +	+ +	+ +	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− −	− +

$HgCl_2$: wir ersehen daraus, daß die A-Reihe 33 Hemmungen aufweist gegen 75 in der B-Reihe, und 21 Abtötungen gegen 67. Das bedeutet, daß die besonders erhitzte $HgCl_2$-Bouillon ca. 16mal wirksamer ist, als die zusammen erhitzte. (Wenn man von der Pyocyaneum-Reihe absieht, wo die Differentialzone außerhalb der Reihe fällt wegen der abnormen Resistenz, haben wir 42 Hemmungs- und 46 Abtötungsdifferenzen, also durchschnittlich pro Bakterienart $\frac{42}{11}$ bzw. $\frac{46}{11}$, also annähernd 4 Konzentrationsstufen = 16mal stärkere Wirkung.)

Bringt man Bakterien in eine $HgCl_2$-Bouillon, so verankert sich der von der Bouillon nicht gebundene Ueberschuß an $HgCl_2$ an den Bakterien, eventuell erfolgt infolge der eintretenden Gleichgewichtsstörung vielleicht eine teilweise Lockerung der $HgCl_2$-Bouillonverbindung, die weitere $HgCl_2$-Mengen für die Bakterien verfügbar macht. Wird die

Bouillon mit $HgCl_2$ zusammen erhitzt, so erfolgt wahrscheinlich eine Verfestigung der Bindung (wie sie ja nach längerer Zeit auch bei gewöhnlicher Temperatur eintritt), bzw. erfolgt die Bindung in ausgedehnterem Maße, so daß der wirksame freie $HgCl_2$-Anteil verringert wird.

Weitere Versuche ergaben ein analoges Verhalten des $HgBr_2$, $HgJ_2 \cdot 2\,KJ$, des Hg-Fluoreszeïns, wenig ausgesprochen waren die Differenzen beim $Hg(CN)_2$ sowie beim Quecksilberäthyljodid HgC_2H_5J. Von anderen Metallsalzen gaben NaFl, $ZnCl_2$, $CdCl_2$,$CeCl_3$, $CuCl_2$, Ag-Fluoreszeïn, Trinitro-α-Naphtholammonium keine eindeutigen Differenzen, mäßig ausgesprochen waren sie beim $AgNO_3$, deutlicher bei der Oxalsäure und beim $AuCl_3 \cdot NaCl$, in beiden Fällen im Sinne einer Superiorität der besonders erhitzten Proben. Eingehendere Untersuchungen werden vielleicht noch erlauben, tiefer in den Mechanismus dieser interessanten Erscheinungen einzudringen.

Ganz augenscheinlich trat ferner der schützende Einfluß der Reaktion des Desinficiens mit Nährbodenbestandteilen in folgendem Versuch zutage. Derselbe betraf das $KMnO_4$, von dem bereits früher bei der Hämolyse, Verf. und Okolska bei Bakterien, Verf. nachgewiesen hatten, daß es durch vorhergehende Bindung (dort an Bakterien oder Erythrozyten) weitgehend entgiftet werden kann. Hier wurde ein Abtötungs- und Hemmungsversuch in der Weise doppelt angestellt, daß einerseits je 1 ccm verdünnte ($^2/_5$) Bouillon mit je einer Oese Bouillonkultur der verschiedenen Bakterienarten beimpft und sodann mit je 1 ccm verschiedener $KMnO_4$-Lösungen versetzt wurde. Anderseits wurde dieselbe Bouillonmenge mit je 1 ccm $KMnO_4$-Lösung versetzt, $1^1/_2$ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann erst mit den verschiedenen Bakterienarten beimpft. Als Zeichen der stattgehabten Reaktion war überall ein massiger Niederschlag von Manganoxyd entstanden — der Unterschied zwischen beiden Reihen war aber der, daß im ersten Falle das zugesetzte Gift die Wahl hatte zwischen Bakterien und Bouillon, im zweiten Fall aber konnte es zunächst nur auf die Bouillon einwirken und an dieser einen Teil seiner Wirksamkeit erschöpfen, so daß die zugesetzten Bakterien eine abgeschwächte Giftlösung vorfanden. Das Ergebnis des Versuchs (Tabelle IIIa) gab diesem Raisonnement recht, indem in der 1. Reihe nur 17, in der 2. dagegen 33 Röhrchen gewachsen waren.

Es ist freilich zu bemerken, daß der angeführte Fall insofern ein extremer ist, als hier die Reaktion mit dem Nährboden rasch abläuft und irreversibel ist, während sie in anderen Fällen zum Teil reversibel sein kann.

Als weiterer Faktor, der für den Ausfall von Abtötungs- und Hemmungsversuchen von Bedeutung ist, wäre noch die Zahl der zu bewältigenden Keime zu nennen. Gruber, v. Behring, Chick und Martin, Ottolenghi, Verf. und Okolska haben ihren Einfluß auf die Abtötungszeit bzw. die zur Abtötung nötige Giftkonzentration nachgewiesen. Die letzteren haben außerdem auf den Zusammenhang hingewiesen, der zwischen Keimdichte und nötiger Giftmenge bei verschiedenen Giften besteht, und aus den quantitativen Schwankungen dieser Relation Schlüsse auf den Mechanismus der Giftaufnahme zu ziehen versucht. Es war von vornherein wahrscheinlich, daß auch bei der Entwickelungshemmung ein analoger Zusammenhang zwischen Keimdichte und hemmender Giftmenge sich würde feststellen lassen, und tatsächlich haben entsprechende Versuche diese Erwartung voll

Tabelle IIIa.

Abtötungs- und Hemmungsversuch mit $KMnO_4$ in Bouillon $^1/_5$. In der A-Reihe wurde je 1 ccm $^2/_5$ verdünnter Bouillon mit 1 ccm $KMnO_4$-Lösung versetzt und sofort mit je 1 Oese junger Bouillonkultur der Bakterienarten I—XII beimpft. In der B-Reihe wurde je 1 ccm $^2/_5$ Bouillon mit je 1 ccm $KMnO_4$-Lösung versetzt, $1^1/_2$ Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann erst beimpft. Nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° C Feststellung des Hemmungserfolges — nur in den 2 letzten Reihen möglich, da sonst starke voluminöse Niederschlagsbildung — und nach guter Durchmischung Abimpfen von je 1 Oese in 2 ccm Bouillon. An dieser wird nach 2-tägiger Bebrütung bei 37° C der Abtötungserfolg festgestellt. Links oben Hemmung, rechts unten Abtötung.

Bakterienart	A-Reihe					B-Reihe					Kontrolle
	$KMnO_4$ Prom.					$KMnO_4$ Prom.					$KMnO_4$
	8	4	2	1	0,5	8	4	2	1	0,5	0
I	—	—	—	— / —	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
II	—	—	—	— / +	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
III	—	—	—	— / —	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
IV	—	—	—	— / +	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
V	—	—	—	— / —	— / —	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
VI	—	—	—	— / +	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
VII	—	—	—	— / —	— / +	—	—	—	— / +	— / +	+ / +
VIII	—	—	—	— / +	— / +	—	—	+	— / +	— / +	+ / +
IX	—	—	—	— / +	— / +	—	—	—	— / +	— / +	+ / +
X	—	—	—	— / +	— / +	—	+	+	— / +	— / +	+ / +
XI	—	—	+	— / —	— / +	—	—	—	— / +	— / +	+ / +
XII	—	—	—	— / —	— / —	—	—	—	— / +	— / +	+ / +

gerechtfertigt. Wenn wir mit der variierenden Resistenz der in einer Kultur enthaltenen Keime rechnen (die Reichenbach auf ihr verschiedenes Alter zurückführt), so wird es natürlich erscheinen, daß eine größere Keimanzahl auch größere Wahrscheinlichkeit bietet, daß darunter Ausnahmszellen von besonders hoher Resistenz sich finden, die zu ihrer Entwickelungshemmung bzw. Abtötung eine stärkere Giftkonzentration erfordern, als das restliche Gros der Kultur. Sodann können besonders bei adsorptiv oder chemisch gebundenen Giften die zahlreicher anwesenden Bakterien infolge Konkurrenz nur eine relativ kleinere Giftmenge binden, bei den nach dem Henryschen Verteilungssatz aufgenommenen Giften ist dieser Einfluß naturgemäß geringer (Verf. und Okolska).

Dieser Faktor kann sich auch mit dem zuvor genannten kombinieren, indem die weniger resistenten, aber zahlreicheren Normalkeime durch Giftbindung das Milieu für die resistenteren relativ entgiften. Sodann

ist es möglich, daß die absterbenden schwächeren Keime durch Exosmose oder Zerfall Nahrungsstoffe für die resistenteren freimachen, die besonders in nahrungsarmem Milieu einen bedeutungsvollen Faktor abgeben können.

In Ergänzung der von Verf. und Okolska gemachten Erfahrungen sei hier ein Abtötungsversuch mit Kristallviolett wiedergegeben, der mit 2 stark differenten Einsaatmengen — 0,4 bzw. 0,04 Bouillonkultur — ausgeführt wurde (Tab. IV). In Anbetracht der in der 1. Mitteilung konstatierten starken Resistenzunterschiede sind die geprüften Farbstoffkonzentrationen bei den Grampositiven und der Cholera 8 mal schwächer als bei den übrigen Gramnegativen. Entwicklungshemmung konnte in diesem Falle wegen der Färbung der Proben nicht gut festgestellt werden. Was die Abtötung anbelangt, so sehen wir hier, daß im allgemeinen zur Abtötung der 100-fach kleineren Einsaatmenge Bruchteile der zur Abtötung der großen Einsaat nötigen Giftkonzentrationen erforderlich sind. Soweit die entsprechenden Minimalkonzentrationen festzustellen waren — bei der Diphtherie, dem Anthrax und beim Pyocyaneum gehen sie über die Konzentrationsskala hinaus — betragen sie für die kleine Aussaat $^1/_4$—$^1/_{32}$ der bei großer Einsaat erforderlichen Minimalkonzentration — beim Coli und bei Staphylokokken waren keine Differenzen vorhanden. Im großen und ganzen reihen sich diese Befunde den von Verf. und Okolska bei adsorptiv oder chemisch gebundenen Giften an, was mit unseren Erfahrungen über Farbstoffbindung gut übereinstimmt. Bemerkenswert sind die beträchtlichen Abweichungen der quantitativen Unterschiede beider Reihen bei verschiedenen Bakterien, womit wieder einmal ein Hinweis auf die Artspezifität des Desinfektionsvorgangs gegeben ist.

Tabelle IV.

Abtötungsversuch mit Kristallviolett Gr. in Bouillon $^1/_3$ (Gesamtvolumen 2,4 ccm). Einsaat in der A-Reihe 0,4 ccm Bouillonkultur, in B 0,004 ccm. Nach 24 Stunden 1 Oese überimpft in ein Widal-Röhrchen mit 2 ccm Bouillon, das 2 Tage lang bei 37° C bebrütet wird. Testarten I—XII wie in Tabelle I.

Kristallviolettkonzentrationen:

a) bei VII, VIII, IX, X, XI:		b) bei I, II, III, IV, V, VI, VII (alle mit *)	
Kolonne 1 = $^1/_{1200}$	Kolonne 5 = $^1/_{19200}$	Kolonne 1 = $^1/_{9600}$	Kolonne 5 = $^1/_{153600}$
„ 2 = $^1/_{2400}$	„ 6 = $^1/_{38400}$	„ 2 = $^1/_{19200}$	„ 6 = $^1/_{307200}$
„ 3 = $^1/_{4800}$	„ 7 = $^1/_{76800}$	„ 3 = $^1/_{38400}$	„ 7 = $^1/_{614400}$
„ 4 = $^1/_{9600}$	„ 8 = $^1/_{153600}$	„ 4 = $^1/_{76800}$	„ 8 = $^1/_{1228800}$

Bakterienart	A. Einsaat 0,4ccm Bouillonkultur								B. Einsaat 0,004 ccm Bouillonkultur							
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8
I *	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
II *	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+
III *	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+	+	+
IV *	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+
V *	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI *	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
VII	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+
VIII	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
IX	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+
X	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
XI	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+
XII *	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+

IV. Ueber den Zusammenhang zwischen Hemmungswirkung und Konstitution anorganischer Salze.

Nach diesen Vorerörterungen möchte ich nunmehr an die Besprechung des Hauptthemas — der Hemmungsversuche — herantreten. Ueber die Technik dieser Versuche ist das Nötige oben bereits mitgeteilt worden. Bezüglich der Auswahl der zu prüfenden Substanzen wäre noch nachzutragen, daß fast ausschließlich Salze geprüft wurden — Säuren und Basen zumeist nur nebenbei, da ihre Wirkungen als bekannt vorausgesetzt wurden und beim Ueberwiegen der $H^{\cdot}$ bzw. OH' — Ionen wenig Aufschlüsse über die Wirksamkeit der dieselben begleitenden Anionen bzw. Kationen bieten. Die Salze mancher seltenen Elemente konnten leider nicht mithereinbezogen werden teils wegen ihres zu hohen Preises, teils weil sie im Chemikalienhandel nicht zu beschaffen sind. Auch die Löslichkeitsverhältnisse oder die Zersetzlichkeit mancher Salze beschränkte ihre Untersuchung oder gebot ihre Ausschaltung.

Es braucht wohl nicht erst bewiesen zu werden, daß eine Betrachtung der biologischen Salzwirkungen, in unserem Fall ihrer Giftwirkungen, nach irgendeinem System erfolgen muß, wenn sie überhaupt wertvolle Aufklärungen bilden soll. Ein solches System setzt freilich die Kenntnis des Mechanismus der Giftwirkungen der Salze voraus, eine Kenntnis, die, wie weiter unten gezeigt werden soll, noch sehr mangelhaft ist. Man kann sich diese Giftwirkung als durch physikalische oder chemische Funktionen der Salze bedingt vorstellen. Die einen sowohl wie die anderen erwiesen sich vielfach, wenn auch nicht ausnahmslos, als Additivwirkungen der die Salze zusammensetzenden Ionen — man wird also wenigstens vorläufig die Berechtigung einräumen, bis auf weiteres auch bei Beurteilung der Giftwirkungen diesen Standpunkt einzunehmen. Freilich müssen damit nicht alle Faktoren erschöpft zu sein — es können ja auch Wirkungen der ganzen Moleküle in Betracht kommen — aber als provisorischer Wegweiser erweist sich dieses System tatsächlich von großem Nutzen und sogar heuristischem Wert.

Wir wollen unsere Aufmerksamkeit zunächst der quantitativen Seite der Giftwirkung zuwenden, ohne vorläufig die qualitativen Differenzen zu berücksichtigen, die weiter unten besprochen werden sollen. Das Experiment bietet uns zunächst eine Reihe von einzelnen Hemmungswerten für jedes Salz und jede der untersuchten 12 Testarten d. h. jene Konzentration, die imstande ist, unter den gewählten Versuchsbedingungen jegliches sichtbare Wachstum hintanzuhalten. Angesichts der großen Ausdehnung der Versuche mußte darauf verzichtet werden, alle Protokolle in extenso wiederzugeben, wie es in der 1. Mitteilung geschehen ist, es wird also nicht das ganze Beobachtungsmaterial, sondern nur seine ziffernmäßige Fassung reproduziert werden. Nur beispielshalber bringt Tabelle V 2 Typen von Salzwirkungen in der ursprünglichen Fassung der Protokolle.

Die Hemmungswerte sind in Gramm-Molekularkonzentrationen ausgedrückt, durch beigegebene Symbole wird gekennzeichnet, auf welche Testart sie sich beziehen. HW_A bedeutet also Hemmungswert für B anthracis, HT_T für Sarc. tetragena, HW_{ST} für Staphylokokken, HW_C für M. candicans, HW_D für Diphtherie, HW_{Ps} für Pseudodiphtherie, HW_{Ty} für Typhus, HW_{Co} für Coli, $Hw\ P_y$ für Pyocyaneum. HW^F für Friedländer, HW_{Pr} für Proteus, Hw_{Ch} für Cholera.

Tabelle V.

Hemmungsversuch auf Schrägagar. Zeichenerklärung: M.G. Mol.-Gewicht, +++ üppiger Belag, ++ leichte Hemmung, + konfluierende Einzelkolonien, 4 = 4 Einzelkolonien, s = schleimig, fl = flachtrocken, F = Fluoreszenz, Bel Kw = Belag über dem Kondenswasser, gr kl = überwiegend große Kolonien, spärliche Kleine, kl gr = Mehrzahl kleiner, spärliche große, Kreuze in der unteren Reihe bei B. vulgare betreffen das Ausschwärmen: +++ stark, ++ mäßig, + schwach, — keins.

Substanz	NaJ M.G. 149,9										NaF M.G. 42,1							
Konzentration Proz.	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,5	15,0	20,0	0,025	0,05	0,10	0,20	0,30	0,50	0,70	1,00
Gram-Mol-Konz.	0,10	0,13	0,20	0,27	0,40	0,53	0,67	0,80	1,00	1,33	0,006	0,012	0,024	0,05	0,07	0,12	0,17	0,24
B. anthrac.	.	.	++	+	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	4	20 gr-kl	—	—	—
Sarc. tetrag.	.	.	+++ s	+++ s	+++ s	+ fl	—	—	—	—	+++ s	+++ s	++	—	—	—	—	—
M. pyogenes	.	.	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—	+++	+++	+++	++	++	—	—	—
M. candicans	.	.	+++	+++	+++	+	+	Bel Kw	—	—	+++	+++	+++	++	++	—	—	—
Cor. diphther.	.	.	+++	+++	++	—	—	—	—	—	+++	—	—	—	—	—	—	—
Cor. pseudodi.	.	.	+++	+++	+++	++	—	—	—	—	+++	+++	++	+	—	—	—	—
B. typhi	+++	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	+++	+++	++	100 kl-gr	—	—
B. coli	+++	7 kl-gr	—	—	=	.	.	.	.	.	.	.	+++	+++	++	++	—	—
B. pneum.	+++ s	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	+++ s	+++ s	++ s	++ s	—	—
B. pyocyan.	+++ F	—	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	+++ F	+++ F	+++ F	—	—	—
B. vulgare	+++ +++	++ ++	Bel Kw —	—	—	.	.	.	.	.	.	.	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+ —	— —
V. cholerae	+++	++	—	—	—	.	.	.	.	.	.	.	+++	+++	—	—	—	—

Um einen globalen Hemmungswert als Charakteristikum der Toxizität eines Salzes zu bekommen, addiere ich die 12 Einzelhemmungswerte und bezeichne diese Größe mit Hw ohne Nebenbezeichnungen. Man könnte durch Division dieser Zahl mit 12 einen „Durchschnittshemmungswert" konstruieren für ein ideales Bakterium mit durchschnittlicher Giftresistenz, doch habe ich es vorgezogen, beim globalen Hemmungswert zu bleiben, der 12 mal größer und daher bequemer zu handhaben ist. Es mag hier schon bemerkt werden, daß angesichts der zum Teil weitgehenden artspezifischen Differenzen dieser Wert nicht immer ein zutreffendes Bild der Toxizität des betreffenden Salzes liefert, worauf übrigens noch weiter unten nachdrücklich hingewiesen werden soll.

Als Wegweiser in unseren Betrachtungen soll uns das periodische System der Elemente dienen, das bekanntlich eine ganze Reihe wichtiger Eigenschaften als periodische Funktionen ihrer Atomgewichte darstellt und zweifellos bis jetzt als gelungenste Annäherung an ein „natürliches" System betrachtet werden darf. Wir werden finden, daß die daraus sich ergebenden Gruppierungen der Elemente auch in physiologisch-toxikologischer Hinsicht vielfach als zusammengehörig sich erweisen. Freilich wird man, da schon zahlenmäßige Zusammenhänge verschiedener physikalischer Eigenschaften schwer faßbar sind, auf physiologischem Gebiet derartige Erwartungen nicht allzuhoch spannen dürfen, und manche Unregelmäßigkeit muß noch zurzeit einer rationellen Erklärung entbehren.

Indem wir nun an die I. Gruppe der Alkalien herantreten, wollen wir, die gewöhnliche Reihenfolge durchbrechend, mit den Na-Salzen beginnen, die — mit gewissen Einschränkungen —, als die „neutralsten" (in physiologischer Hinsicht) gelten und die daher in größter Anzahl untersucht wurden. Nach steigender Toxizität d. h. fallenden Hemmungswerten geordnet, ergeben dieselben folgende Reihe, (genannt werden immer die mit dem Na˙ verbundenen Anionen — dabei der zugehörige Hemmungswert in Molen):

Tabelle VI.

Anion	Hw	Anion	Hw	Anion	Hw
H_2PO_2'	20,05	HPO_3''	6,44	CrO_4''	0,81
Ac'	18,92	ClO_4'	6,44	P_2O_7''''	0,66
Cl'	17,83	BrO_3'	> 6,13	CO_3''	0,63
ClO_3'	> 16,90	$Fe(CN)_6''''$	6,07	BF_4'	0,333
Br'	16,50	J'	5,49	Sal'	0,271
NO_3'	15,80	WO_4''	4,59	$HSeO_3'$	0,162
SO_4''	> 13,25	Ox''	> 4,51	JO_3'	0,257
Tart''	12,32	Citr'''	4,43	B_4O_7''	0,249
S_2O_8''	9,57	Benz'	4,34	Phosph-Wolfr.'''	0,174
PO_3'	> 9,40	NO_2'	2,45	S_2O_7''	0,160
MoO_4''	9,00	$HAsO_4''$	1,54	TeO_4''	0,125
Form'	8,72	F'	1,50	SbS_4'''	0,072
SO_3''	7,95	PO_4'''	1,744	TeO_3''	0,00416
SCN'	7,42	Nitropr.''''	1,02		

Die organischen Ionen sind der Einfachheit halber mit Symbolen bezeichnet: Form' = Formiation HCO_2', Ac' = Acetation CH_3CO_2', Benz' = Benzoation $C_6H_5 \cdot CO_2'$, Sal' = Salizylation $C_6H_4 \cdot OH \cdot CO_2'$, Ox'' = Oxalation C_2O_4'', Tart'' = Tartration $C_2H_4O_6''$, Citr''' = Citration $C_6H_5O_7'''$, Nitropr'''' = Nitroprussidion $Fe_2(CN)_{10}(NO_2)_2''''$, Phosph-Wolfr'''' = Phosphowolframation $PO_4 \cdot 12\,WO_3''''$.

Diese Aufstellungsweise vergleicht einfach die Wirkungen einzelner Anionen untereinander, wie sie in ihren Na-Salzen sich als wirksam erweisen. Sie basiert auf zwei Voraussetzungen. Erstens, daß der Ein-

fluß des Na$^{\cdot}$ (Na-Kations) ein zu vernachlässigender ist, da dasselbe allen gemeinsam ist. Fraglicher könnte die andere Voraussetzung erscheinen, daß nämlich die Moleküle der verschiedenen Salze als Ganzes untereinander verglichen werden, ohne Rücksicht auf die Valenz der Anionen. Nun wissen wir aber, daß viele Wirkungen der Salze als Additivwirkungen der Ionen aufgefaßt werden müssen — will man also einen einwandfreien Vergleich anstellen, so können nur chemisch äquivalente Mengen der verschiedenen Anionen nebeneinander gestellt werden, d. h. solche, die mit der gleichen Kation- wie Na$^{\cdot}$-Menge vergesellschaftet sind. Bei einem Vergleich der Anionenwirksamkeit z. B. kann ein Molekül NaCl nur mit einem halben Molekül Glaubersalz, also mit $\frac{Na_2SO_4 + 7\,aq}{2}$ verglichen werden, denn einem Na$^{\cdot}$ entspricht wohl ein Cl$'$, aber nur $\frac{SO_4''}{2}$. Lassen wir also den chemischen Gesichtspunkt in unserer Betrachtung walten, so werden wir nur chemischäquivalente Mengen der zu vergleichenden Salze heranziehen. Zur Rektifizierung unserer Tabelle werden wir also bei mehrwertigen Anionen den erhaltenen Hemmungswert mit der Valenzzahl des Anions multiplizieren, im oben gewählten Beispiel also mit 2. Die in diesem Sinne umgeformte Tabelle ergibt folgendes, vom obigen etwas abweichendes Bild:

Tabelle VII.

Anion	Wert	Anion	Wert	Anion	Wert
$\frac{SO_4''}{2}$	>26,5	$\frac{WO_4''}{2}$	9,18	$\frac{CrO_4''}{2}$	1,62
$\frac{Tart''}{2}$	24,64	PO_3'	>9,40	F$'$	1,50
$\frac{Fe(CN_6)''''}{4}$	24,28	$\frac{Ox''}{2}$	>9,02	$\frac{Co_3''}{2}$	1,26
H_2PO_2'	20,05	Form$'$	8,72	$\frac{Phosph\text{-}Wolfr'''}{3}$	0,522
$\frac{S_2O_3''}{2}$	19,14	SCN$'$	7,42	$\frac{B_4O_7''}{2}$	0,498
Ac$'$	18,92	ClO_4'	6,44	BF_4'	0,333
$\frac{MoO_4''}{2}$	18,00	BrO_3'	>6,13	$\frac{S_2O_7''}{2}$	0,320
Cl$'$	17,83	J$'$	5,49	Sal$'$	0,271
ClO_3'	>16,90	Benz$'$	4,34	$HSeO_3'$	0,262
Br$'$	16,50	$\frac{Nitropr''''}{4}$	4,08	JO_3'	0,257
$\frac{SO_3''}{2}$	15,90	$\frac{PO_4'''}{3}$	3,432	$\frac{TeO_4''}{2}$	0,250
NO_3'	15,80	$\frac{HAsO_4''}{2}$	3,08	$\frac{SbS_4'''}{3}$	0,216
$\frac{Citr'''}{3}$	13,29	$\frac{P_2C_4''''}{4}$	2,64	$\frac{TeO_3''}{2}$	0,00832
$\frac{HPO_3''}{2}$	12,88	NO_2'	2,45		

Ein Blick auf beide Zusammenstellungen belehrt zunächst, daß die Wertigkeit der Anionen keinen eindeutigen Zusammenhang mit ihrer Toxizität aufweist, indem die verschiedenwertigen Ionen wahllos über die ganze Skala zerstreut sind.

Auf eine andere — wohl richtigere — Spur bringt uns der Vergleich der Angehörigen der VII. Gruppe — der Halogenide. Man möchte zunächst an eine Steigerung der Toxizität in Uebereinstimmung mit

steigendem Molekulargewicht denken -- dazu würde die Reihenfolge Cl — Br — J stimmen — aber leider kommt dann das F an das Ende der Reihe, das nach seinem Molekulargewicht am Anfang derselben stehen sollte. Die Regelmäßigkeit wird also durchbrochen, wie auch sonst das F in seiner chemischen Aktivität sich von seinen Gruppenangehörigen etwas entfernt. Dagegen erinnert uns die Reihenfolge Cl — Br — J an die Anionenreihen der sogenannten „Neutralsalzwirkungen“, wie sie sowohl in der physikalischen Chemie als auch in der Physiologie in den letzten Dezennien vielfach bekannt geworden sind.

Wenn wir die nach dieser Richtung anderwärtig untersuchten Anionen herausgreifen, so kommen wir zu folgender Reihe aufsteigender Toxizität:

$$SO_4 < Tart < Ac < Cl < ClO_3 < Br < NO_3 < Citr < Ox < Form < SCN < ClO_4 < BrO_3 < J < Benz < PO_4 < F < Sal < JO_3.$$

Diese Reihe erinnert an folgende Anionenreihen:

1) der Veränderung der inneren Reibung des Wassers: $J < Br, NO_3 < Cl < SO_4$, 2) der Beschleunigung der Esterverseifung: $J < NO_3 < Br < Cl < Ac < SO_4$, 3) der Erhöhung der Oberflächenspannung des Wassers: $SCN < J < Br, NO_3 < Cl < SO_4$, 4) des elektrolytischen Lösungsdruckes: $J < Br < NO_3 < Cl < SO_4$, 5) der Anomalien der Gefrierpunkterniedrigung konzentrierter Salzlösungen: $NO_3 < SCN < Cl < Br < J < SO_4$.

Wichtiger noch erscheinen die Analogien mit den Anionenreihen, wie sie kolloidchemische und physiologische Forschung uns kennen gelehrt haben. Die Fällungsreihe für Hühnereiweiß lautet nach Hofmeister:

$$SCN, J < ClO_3 < NO_3 < Cl < Ac < SO_4 < Tart < Citr.$$

Eine identische Reihe fanden Höber, sowie Porges und Neubauer für die Fällung von Lezithinemultionen. Für die Erhöhung der Gerinnungstemperatur durch kleine Salzzusätze gilt bei Eiweißkörpern nach Pauli die Reihe:

$$HPO_4, SO_4 < Br < NO_3 < J < SCN.$$

Die Löslichkeit der Globuline begünstigen nach Hardy:

$$Cl < Br < NO_3.$$

Für die Begünstigung der Stärkequellung gibt Samec an:

$$SCN > J > Br > NO_3 > Cl > Ac > PO_4 > Tart > Ox > SO_4.$$

All diese Wirkungen, die Freundlich wohl mit Recht unter den Gesichtspunkt der Lyotropie, d. h. des Einflusses auf die Eigenschaften des Lösungsmittels zusammengefaßt hat, müssen auch auf die das Substrat der Lebenserscheinungen abgebenden Kolloide ihren Einfluß ausüben. Tatsächlich finden wir die Anionenreihen bei einer Reihe physiologischer und pathologisch-physiologischer Vorgänge wieder. Höber fand für Begünstigung der Hämolyse:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J$$
$$\text{bzw.} \quad SO_4 < Cl < Ac, Form < J < Benz < Sal.$$

Kiß ordnet die Anionen nach der Hemmung der Hämolyse in schwachen Konzentrationen der Na-Salze:

$$F < Cl < NO_3 < Br < J < SO_4.$$

Für die Hämolyse durch hochkonzentrierte Salzlösungen gilt nach den Versuchen desselben Autors die (von mir konstruierte) Reihe:

$$Cl < NO_3 < Br < J.$$

Verf. fand ebenfalls bei der Hämolyse durch starke Neutralsalzlösungen (Na-K-Salze):

$$SO_4 < F < Cl < NO_3 < Br < SCN < J.$$

Miculcich untersuchte die Begünstigung der Urethan- und Alkoholhämolyse durch Na-Salze und erzielte die Reihe:

$$\text{Tart} < SO_4,\ \text{Ac} < \text{Cl} < \text{Br} < NO_3 < \text{SCN, J.}$$

Die Saponinhämolyse begünstigen nach diesem Forscher:

$$\text{Tart},\ SO_4 > \text{Ac} > \text{Cl} > NO_3,\ \text{Br} > \text{J} > \text{SCN},$$

nach Port:

$$SO_4 > \text{Cl} > \text{Br} > NO_3 > \text{J} > \text{SCN.}$$

Die entsprechenden Reihen für die Begünstigung der Hämolyse durch Vibriolysin lauten nach Teruuchi:

$$SO_4,\ \text{Form, Ox} > \text{Cl} > \text{Br},\ NO_3 > \text{J.}$$

Als der Hämolyse analog ist der Austritt von Pigment aus Arbacia-Eiern zu betrachten. Neutralsalze provozieren diesen Vorgang nach Lillie in folgender Reihe:

$$\text{Cl} < \text{Br} < NO_3 < \text{SCN} < \text{J.}$$

Ganz identisch lautet die Reihe der Anregung zur Parthenogenese an demselben Objekt (Lillie).

Die Quellung des Bindegewebes begünstigen nach Schade:

$$\text{J} > NO_3 > \text{Cl} > SO_4 > \text{Tart} > PO_4.$$

Die Phagozytose isolierter Leukozyten wird beeinträchtigt (Hamburger) durch:

$$\text{Cl} < \text{Br} < \text{J} < \text{F.}$$

Die Phenoldesinfektion wird nach Gardenghi begünstigt durch:

$$SO_4 > \text{Cl} > \text{Br} > \text{J} > NO_3.$$

Die Herabsetzung der Muskelerregbarkeit bewirken nach Schwarz:

$$\text{SCN} < \text{J} < NO_3,\ \text{Br} < \text{Cl} < \text{Ac} < SO_4,\ \text{Tart} < \text{Citr.}$$

Der Tonus der glatten Bronchialmuskulatur wird nach Trendelenburg gesteigert durch:

$$\text{Cl, Br},\ NO_3 < \text{J} < \text{SCN.}$$

Die Reizbarkeit der Melanophoren in Fischschuppen konservieren nach Spaeth:

$$\text{Cl} > \text{Br} > NO_3 > \text{J} > \text{SCN.}$$

Für die Schädigung der Flimmerbewegung gilt nach Lillie die Reihe:

$$\text{Ac} < SO_4 < \text{Tart} < HPO_4 < \text{Cl} < NO_3 < \text{Br} < \text{J.}$$

Für die Schädigung des rhythmischen Schlages der Medusen nach Bethe:

$$SO_4 < \text{Cl} < \text{Br} < NO_3.$$

Das Lähmungsvermögen für Froschnerven steigt in der Reihe (Grützner, Brodsky):

$$SO_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{J.}$$

Man wird beim Ueberblick der gewiß stattlichen Reihe der Uebereinstimmungen in den „Neutralsalzwirkungen“ wohl damit einverstanden sein, die verschiedenen Beeinflussungen von lebenden Gebilden ihrer Hauptsache nach zwanglos auf die Aenderungen zurückzuführen, die die Neutralsalze an den das Substrat des Lebens bildenden Kolloiden bedingen. Diese Dispersitätsänderungen wiederum, wie sie uns im Experiment an Eiweißsolen und Lipoidemulsionen vorgeführt werden, sind zweifellos wesensverwandt mit den lyotropen Einflüssen bei den im Eingang aufgezählten physikalisch-chemischen Erscheinungen. Man gelangt so zu einer einheitlichen Auffassung äußerlich so verschiedenartiger Vorgänge, versteht die Aehnlichkeit der dabei beobachteten Anionenreihen (über die Kationenreihen siehe weiter unten)

und wird geneigt sein, immer, wo man auf deratige Reihen stößt, an Dispersitätsänderungen der Protoplasmakolloide als ursächliches oder mitbedingendes Moment zu denken.

Anderseits wird man trotz aller Aehnlichkeit nicht übersehen, daß die verschiedenen Reihen wohl untereinander ähnlich, aber nicht immer identisch sind. Einfach zu deuten sind wohl jene Fälle, wo die Reihe einen direkt inversen Verlauf aufweist. Das beweist eben, daß diejenige — vorläufig noch unbekannte — Eigenschaft der Anionen, die den einen Vorgang positiv beeinflußt, den anderen gerade hemmt. Es genügt dabei, sich vor Augen zu halten, daß die Funktionen verschiedener Organismen bzw. verschiedener Organe oder Zellarten ein und desselben Organismus an verschiedene optimale Dispersitätszustände der Protoplasmakolloide gebunden sein können — daß daher in einem Fall dieselbe Aenderung in gewissen Grenzen fördernd, in einem anderen hemmend in die Funktion eingreifen kann.

Schwieriger zu deuten sind die geringen Abweichungen der Reihen untereinander, die sich meist in Verschiebungen oder Umstellungen einzelner Glieder äußern. Als Vermutung darf man wohl auch hier aussprechen, daß der Kollektivbegriff Protoplama eine Reihe ähnlich aufgebauter, aber keineswegs identischer Kolloidalkomplexe umfaßt, die z. B. nicht unerhebliche Differenzen in ihrem physikalischen, physikalisch-chemischen, kolloidchemischen und auch strukturchemischen Aufbau, sowie in ihrem durch die spezifischen Funktionen bedingten Stoffwechsel aufweisen. Die Vermutung dürfte wohl nicht von der Hand zu weisen sein, daß solche Differenzen, auf denen ja Art- und Organspezifität aufgebaut sein dürfte, die in den Verschiebungen der Reihen zutage tretende verschiedene kolloidchemische Beeinflußbarkeit bedingen. Dafür sprechen z. T. die Differenzen der Anionenreihen beim Eiweiß einerseits, bei der Stärke anderseits (siehe oben). Wir werden weiter unten bei der Besprechung der Spezifitätsverhältnisse sehen, daß sogar einzelne z. T. nahe verwandte Bakterienarten kleinere oder größere Verschiedenheiten der Ionenreihen aufweisen. Die Beeinflussung des Dispersitätsgrades der Kolloide ist zweifellos ein verwickelterer Vorgang, als etwa die Erhöhung der inneren Reibung des Wassers, und noch komplizierter ist wohl der Einfluß auf die zu Zellen oder Geweben organisierten Biokolloide, wo verschiedene Faktoren nebeneinander zur Wirkung gelangen. In unserem Falle gar, wo es sich nicht um eine einzelne Funktion einer spezialisierten Zelle handelt, sondern um die Einstellung von Lebensfunktionen selbständig existierender Zellen, wird das Problem noch komplizierter, und kann man schon im vorhinein darauf gefaßt sein, daß hier ein einziges Prinzip kaum zur restlosen Erklärung ausreichen dürfte.

Vergleichen wir demgemäß die Hofmeistersche Anionenreihe für Eiweißfällung mit unserer Toxizität, so haben wir:

$SCN, J < ClO_3 < NO_3 < Cl < Ac < SO_4 < Tart < Citr$ (Hofmeister)
$J > SCN > Citr > NO_3 > ClO_3 > Cl > Ac > Tart > SO_4$ (Bakterientoxizität).

Wenn wir von den kleinen Umstellungen SCN:J sowie Tart:SO_4 absehen, so bleibt als wesentliche Differenz die Stellung des Citrats, die eine besondere Erklärung erfordern würde. Nimmt man noch die Lezithinreihen von Höber sowie Porges und Neubauer hinzu, die mit der Hofmeisterschen ganz übereinstimmen, so erscheint die Folgerung nahegelegt, daß Neutralsalze um so toxischer für Bakterien

sind, je schwächer sie die Biokolloide fällen bzw. je stärker sie dieselben zur Quellung bringen (vom Citrat wird vorläufig abgesehen). Derselbe Faktor also, der die Desintegration der Erythrozyten oder Arbacia-Eier bedingt, der die Flimmerbewegung sistiert sowie den Medusenschlag, der die Froschnerven lähmt, schädigt auch die Bakterien. Daß eine abnorme Quellung sei es der Plasmahautkolloide, sei es des ganzen Protoplasten, sowie die damit verbundene Permeabilitätserhöhung für die Aufrechterhaltung des normalen Stoffaustausches, sowie für den normalen Fortgang verschiedener Protoplasmafunktionen verhängnisvoll werden kann, braucht nicht erst erörtert zu werden.

Wie aber soll man die Ausnahmsstellung des Citrats erklären, wie erklärt sich weiter die verschiedene Stellung des F bei der Hämolyse durch konzentrierte Salzlösungen einerseits (Verf., s. oben), bei der Entwickelungshemmung andererseits? Dort steht es fast am Anfang der Reihe, hier fast am Ende. Citrate sind bekanntlich starke Fällungsmittel für Eiweiß — das beweist ja die extreme Stellung des Anions in der Hofmeisterschen Reihe — dasselbe gilt bekanntlich für Fluoride. Nun ist bereits oben darauf hingewiesen worden, daß nach den vorliegenden kolloidchemischen und physiologischen Erfahrungen verschiedene Zellen zu ihrer normalen Funktion eines bestimmten Dispersitätszustandes ihrer Biokolloide bedürfen. Starke Aenderungen dieses Zustandes sowohl nach der Seite der Quellung als auch nach der Seite der Fällung hin können das fein abgestufte Zusammenspiel der Lebensvorgänge stören oder gelegentlich ganz aufheben. Im Reagenzglas untersuchen wir die aus ihrem lebendigen Zusammenhang gezogenen Biokolloiden nur auf bestimmte Zustandsänderungen hin und bekommen dann auch einsinnig gerichtete Reihen. Auch die Untersuchung isolierter Zellen auf die Erhaltung ihrer Struktur hin kann noch solche Reihen ergeben — oder bestimmte Funktionen, die gerade an eine Dispersitätsverminderung der Biokolloide (Flimmerbewegung) gebunden sind. Untersucht man aber die Vitalität von Organismen (oder auch manche Zellfunktionen), so können sowohl quellende als auch fällende Agenzien von einer (art- oder organspezifisch verschiedenen) Intensitätshöhe an sich als toxisch erweisen, und man kann auf die scheinbar paradoxe Erscheinung stoßen, daß die einen Stoffe desto toxischer sich erweisen, je stärker sie die Quellung begünstigen, die anderen aber, je stärker sie fällend wirken.

Und dann noch eins! Es ist nämlich durchaus nicht ausgemacht, ja sogar wenig wahrscheinlich, daß die durch ein Salz bedingte Fällung mit der durch ein anderes herbeigeführten identisch ist bzw. nur nach der quantitativen Seite hin Differenzen aufweist. Um nur ein bekanntes Beispiel herauszugreifen, ist eine Schwermetallsalzfällung von Eiweiß nicht wesensgleich mit einer Alkalisalzfällung, diese nicht identisch mit einer Ca- oder Ba-Salzfällung. Die mehr oder minder ausgesprochene Mitbeteiligung von chemischen Substitutionsprozessen, der variierende Reversibilitätsgrad, die Art der Entquellung bzw. Fällung in bezug auf die Größe und Art der entstehenden Aggregate können eine für die Fortdauer von Lebensvorgängen höchst wichtige Rolle spielen.

Damit wäre vielleicht die Erscheinung zu erklären, daß wir in Tabelle VII am Anfang der Reihe das Sulfat, Tartrat und Ferrocyanid finden — alles eiweißfällende Salze — daß dann um die Mitte herum das Citrat, Wolframat und Oxalat sich finden, ebenfalls Eiweißkogula-

toren, aber energischere — und daß endlich das Fluorid und Phosphorwolframat im letzten Drittel zu finden sind. Die hohe Toxizität dieses Anionen stimmt übrigens auch gut mit ihrer enormen chemischen (stärkste Elektronegativität?) Reaktionsfähigkeit überein, vielleicht auch mit ihrem geringen Atomvolumen (darüber weiter unten).

Von den übrigen Gesetzmäßigkeiten der Reihe sei hervorgehoben, daß die Sauerstoffsalze der Halogenide dieselbe Reihenfolge einhalten, wie die Salze der Wasserstoff-Halogensäuren. Wir haben also:

$$ClO_3 < BrO_3 < JO_3.$$

Dabei ist hervorzuheben, daß der Abstand zwischen einfachem und Sauerstoffsalz ebenfalls von Cl über Br zum J wächst und zwar

$$Cl' \ 17{,}83 - ClO_3' > 16{,}90. \quad Br' \ 16{,}50 - BrO_3 > 6{,}13. \quad J' \ 5{,}49 - JO_3' \ 0{,}257.$$

Das scheint von der Zersetzlichkeit dieser Sauerstoffsalze bzw. von der Leichtigkeit, mit der sie aktives O abspalten und oxydierend wirken, herzurühren. Auf die toxische Funktion der Oxydatoren werden wir auch hingewiesen durch die Tatsache, daß die Sauerstoffsalze immer toxischer sind als die entsprechenden einfachen wasserstoffsauren Salze. In demselben Sinne ist wohl zu deuten die höhere Toxizität des Perchlorats gegenüber dem Chlorat:

$$ClO_3' \ (> 16{,}90) < ClO_4' \ (6{,}44).$$

Auf die Oxydationsfähigkeit ist vielleicht auch die Toxizität der im letzten Drittel der Tabelle VII enthaltenen Salze zurückzuführen, die meist höhere Oxydationsstufen darstellen, zum Teil auch Elemente enthalten, die Oxydationen katalytisch steigern. Bemerkenswert ist die exorbitante Toxizität des Tellurits, die derjenigen des Tellurats weit überlegen ist. Beim $HSeO_3$ dürfte die Abspaltung der stark giftigen $H^{\cdot}$-Ionen in Betracht kommen, bei den Salzen schwacher Basen mit Rücksicht auf die starke Elektropositivität des $Na^{\cdot}$-Ions auch ihre hydrolytische Dissoziation und die dadurch verursachte Abspaltung der ebenfalls ausgesprochenen giftigen OH'-Ionen. Reine HCl ergibt einen Hemmungswert 0,25, reine NaOH 1,14 — beide Werte geben nur ein approximatives Bild der Toxizität der $H^{\cdot}$ bzw. OH'-Ionen wegen der starken Bindung an das Substrat.

Es könnte nach dem letzhin Gesagten scheinen, daß auf diese Weise 2 unabhängige Prinzipien in die Beurteilung der Toxizität der Salze eingeführt werden — für die Neutralsalze im engeren Sinne ihre kolloidchemische Wirksamkeit, für die anderen ihre strukturchemischen Potenzen. Es ist nun tatsächlich möglich, daß bei verschiedenen Arten von Salzen verschiedene Faktoren ihre toxische Wirksamkeit bedingen. Es wäre aber auch nicht auszuschließen und sogar wahrscheinlich, daß die strukturchemischen Eigentümlichkeiten auch im kolloidchemischen Verhalten der betreffenden Salze zum Ausdruck gelangen, und daß in den schwachen Verdünnungen, die für die Toxizität in Betracht kommen, gerade dieses Verhalten sich geltend macht. Viele dieser Salze sind eben auf ihr kolloidchemisches Verhalten hin noch nicht untersucht worden, was jedenfalls aus verschiedenen Gründen wünschenswert wäre[1]).

Wir wollen uns nunmehr an die Betrachtung der Toxizität der K-Salze machen. Der Vergleich mit derjenigen der Na-Salze liegt

1) Die strukturchemisch bedingten Eigentümlichkeiten der organischen Anionen und Kationen in bezug auf ihre Toxizität sollen in der folgenden Mitteilung besprochen werden.

nahe und ist um so interessanter, als bei höheren Tieren die starke Giftigkeit der K-Salze mit der relativen Harmlosigkeit der Na-Salze auffallend kontrastiert. Die Beobachtung ergibt jedoch bei Bakterien nur sehr bescheidene, wenn auch charakteristische Differenzen. Ein lückenloser Vergleich wird leider dadurch unmöglich gemacht, daß es praktisch nicht möglich war, alle beim Na geprüften Salze auch hier heranzuziehen und umgekehrt. Tabelle VIII gibt die gewöhnliche, Tabelle IX die nach chemischen Aequivalenten rektifizierte Toxizitätsreihe der K-Salze, geordnet nach den Anionen. Greifen wir wieder die in den sonstigen Anionenreihen vorkommenden Anionen heraus, so bekommen wir folgende Reihe:

$$Tart < NO_3 < Cl < Br < Ac < Citr < Ox < BrO_3 < J, SCN < F < Sal, CN < JO_3 < JO_4. \quad \text{(K-Reihe.)}$$

Tabelle VIII.

Gewöhnliche Toxizitätsreihe der Anionen der K-Salze.

NO_3'	> 17,45	H_2PO_4'	4,39	$Fe(CN)_6'''$	0,189
Cl'	17,25	$Fe(CN)_6''''$	> 4,35	TeO_4''	0,145
$Citr'''$	3,68	CNO'	1,80	S_2O_8''	0,124
S_2O_3''	16,37	BF_4'	1,76	HSO_3'	0,116
Br'	15,25	HF_2'	1,02	S_2O_7''	0,115
Ac'	11,70	BO_3'	0,905	OsO_4''	0,101
$Tart''$	11,65	H_2AsO_4'	0,876	JO_4'	0,042
MoO_4''	9,90	CrO_4''	0,820	N_3'	0,0286
HPO_4''	7,53	F'	0,725	$O \cdot As_2O_3 \cdot H_2O''$	0,028
BrO_3'	> 5,51	P_2O_7''	0,637	Cr_2O_7''	0,021
Ox''	5,22	Sal'	0,465	TeO_3''	0,015
J'	5,08	CN'	0,465		
SCN'	5,05	JO_3	0,314		

Tabelle IX.

Korrigierte Toxizitätsreihe der Anionen der K-Salze.

$\frac{S_2O_3''}{2}$	32,74	SCN'	5,04	Sal'	0,465
$\frac{Tart''}{2}$	23,30	H_2PO_4'	4,39	JO_3	0,314
$\frac{MoO_4''}{2}$	19,80	$\frac{P_2O_7''''}{2}$	2,54	$\frac{TeO_4''}{2}$	0,290
NO_3'	> 17,45	CNO'	1,80	$\frac{S_2O_8''}{2}$	0,248
$\frac{Fe(CN)_6''''}{4}$	> 17,40	BF_4'	1,76	$\frac{S_2O_7''}{2}$	0,230
Cl'	17,25	$\frac{CrO_4''}{2}$	1,64	$\frac{OsO_4''}{2}$	0,202
Br'	15,25	HF_2'	1,02	$\frac{O \cdot As_2O^3 \cdot H_2O''}{2}$	0,056
$\frac{HPO_4''}{2}$	15,06	BO_3'	0,905	JO_4'	0,042
Ac'	11,70	H_2AsO_4'	0,876	$\frac{Cr_2O_7''}{2}$	0,042
$\frac{Citr'''}{3}$	11,04	F'	0,725	$\frac{TeO_3''}{2}$	0,030
$\frac{Ox''}{2}$	10,44	$\frac{Fe(CN)_6'''}{3}$	0,567	N_3'	0,0286
		CN'	0,465		
		BrO_3'	> 5,51		
		J'	5,08		

Vergleichen wir damit die Na-Reihe:

$$SO_4, < Tart < Ac < Cl < ClO_3 < Br < NO_3 < Citr < Ox < Form < SCN < ClO_4 < BrO_3 < J < Benz < F < Sal < Jo_3$$

oder besser unter Fortlassung der nicht in beiden Reihen vorkommenden Anionen:

Tart < Ac < Cl < Br < NO_3 < Citr < Ox < SCN < BrO_3 < J < F < Sal < JO_3 (Na)

Tart < NO_3 < Cl < Br < Ac < Citr < Ox < BrO_3 < J, SCN < F < Sal < JO_3 (K)

Beide Reihen zeigen weitgehende Uebereinstimmung, nur sind die Plätze, die NO_3 und Ac einnehmen, umgetauscht. Ein Irrtum scheint insofern nicht ausgeschlossen, als das benutzte Kaliumazetat kein ganz reines Präparat war, sondern dem Breslauer Drogenhandel entstammte — vielleicht hat eine Zersetzung oder Beimengung eine scheinbare Erhöhung der Toxizität verursacht. Auch die kleine Verschiebung des BrO_3 in der Na-Reihe hat vielleicht ihren Grund in der Unmöglichkeit der genauen Grenzbestimmung wegen mangelhafter Löslichkeit.

Von sonstigen Eigentümlichkeiten sei hervorgehoben: die Stellung des Kaliumferrocyanids ist sicher keine ganz richtige, da die Grenzbestimmungen bei 3 Bakterienarten infolge Ueberschreitung der Löslichkeitsgrenze ungenau sind, der wahre Hemmungswert dürfte ebenso wie in der Na-Reihe näher beim Tartrat zu suchen sein. In Uebereinstimmung mit dem beim Na Gesagten ist auch hier:

$BrO_3 > Br \quad JO_3 > J \quad JO_4 > JO_3$

Hier finden wir ebenso wie dort im letzten Drittel der Toxizitätsreihe sauerstoffreiche Oxydatoren (JO_3, S_2O_8, S_2O_7, OsO_4, JO_4, Cr_2O_7) und ebenso wieder an der Spitze das Tellurit. Bemerkenswert ist die Relation: CNS' < CNO' < CN' sowie TeO_4'' < TeO_3'' (ebenso wie beim Na). Auf die große Differenz zwischen $Fe(CN)_6'''$ sowie $Fe(CN)_6''''$ soll bei der Besprechung der Eisenverbindungen zurückgekommen werden.

Wenn wir nunmehr zu den NH_4-Salzen uns wenden, die bekanntlich in ihren Eigenschaften den Alkalimetallsalzen sich anreihen, bekommen wir die in Tabelle X und Tabelle XI wiedergegebenen Toxizitätsreihen. Daraus ergibt sich für die bekannten Anionen die Reihe:

Tart < Cl < HPO_4 < Br < Ox < NO_3 < ClO_4 < SCN < J < F < JO_3.

Tabelle X.

Gewöhnliche Toxizitätsreihe der Anionen der NH_4-Salze.

Cl'	16,30	ClO_4'	> 4,53	JO_3'	0,310
Br'	12,95	SCN'	4,43	$Fe(CN)_6'''$	0,115
NO_3	11,00	J'	3,94	$JO_3 \cdot 2HJO_3'$	0,060
Tart''	10,55	$Fe(CN)_1''''$	1,80	Cr_3O_{10}''	0,010
HPO_4''	7,42	F'	1,51	Mo_7O_{24}''''''	0,009
Ox''	> 5,76	Citr'''	0,466		

Tabelle XI.

Korrigierte Toxizitätsreihe der Anionen der NH_4-Salze.

$\frac{Tart''}{2}$	21,10	$\frac{Fe(CN)_6''''}{4}$	7,20	$\frac{Fe(CN)_6'''}{3}$	0,345
Cl'	16,30	ClO_4'	> 4,53	JO_3'	0,310
$\frac{HPO_4''}{2}$	14,84	SCN'	4,43	$JO_3 \cdot 2HJO_3'$	0,060
		J'	3,94	$\frac{Mo_7O_{24}''''''}{6}$	0,054
Br'	12,95	F'	1,51		
$\frac{Ox''}{2}$	> 11,52	$\frac{Citr'''}{3}$	1,398	$\frac{Cr_3O_{10}''}{2}$	0,020
NO_3'	11,0				

Vergleichen wir diese Reihe mit den früher besprochenen Na- und K-Reihen, so finden wir wiederum ziemlich große Uebereinstimmungen bei geringen, momentan nicht weiter erklärbaren Abweichungen. Bei

NH_4-Salzen kommen als Fehlerquelle Zersetzungen in Betracht, besonders bei den sauerstoffreichen. Auch hier finden wir $ClO_4 > Cl$, $JO_3 > J$, sodann $Fe(CN)_6''' > Fe(CN)_6''''$, auch hier endlich finden wir sauerstoffreiche Salze an der Spitze der Toxizitätsreihe.

Die Li-Salze lassen sich zu folgenden Reihen anordnen:

Tabelle XII.
Toxizitätsreihe der Anionen der Li-Salze.

Gewöhnliche				Korrigierte			
Cl'	14,52	SCN'	6,04	$\frac{SO_4''}{2}$ >	14,66	$\frac{Citr'''}{3}$	6,588
Br'	11,73	J'	2,81	Cl'	14,52	SCN'	6,04
NO_3'	10,11	Ox'' >	2,67	Br'	11,73	$\frac{Ox''}{2}$ >	5,34
SO_4'' >	7,33	Citr'''	2,196	NO_3'	10,11	J'	2,81
ClO_3'	7,15	JO_3'	0,434	ClO_3'	7,15	JO_3'	0,434

Das ergibt also in der gebräuchlichen Anordnung:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < ClO_3 < Citr < SCN < Ox < J < JO_3$$

in ziemlich guter Uebereinstimmung mit den bisherigen Reihen. Ebenso stimmen die Relationen:

$$ClO_3 > Cl \quad JO_3 > J.$$

und die Stellung des Jodats an der Spitze der Reihe. Die Besprechung der ebenfalls zur I. Gruppe gehörigen Kationen $Cu^{\cdot}$, $Ag^{\cdot}$, $Au^{\cdot}$ wird besser bei den anderen Schwermetallen erfolgen.

In der II. Gruppe der Erdalkalien stoßen wir auf gewisse beachtenswerte Abweichungen von dem bisherigen Bild.

Bei Be-Salzen wird uns zunächst die ganz abweichende Größenordnung der Hemmungswerte auffallen. Diejenigen Werte, die bei den Alkalien meist zwischen 10—20 M. sich bewegen, betragen hier nur Bruchteile eines Mols. Alle verwendeten Salze sind hydrolytisch gespalten, so daß mit einer Nebenwirkung von $H^{\cdot}$-Ionen zu rechnen ist und die erhaltenen Werte sich zu Vergleichszwecken nicht eignen.

Bei Mg-Salzen finden wir die Verhältnisse der Alkalien ziemlich genau wieder, nur bewegen sich die Werte, sofern sie vergleichbar sind, in niedrigerer Höhe, die Salze sind also (ca. 2mal) giftiger.

Tabelle XIII.
Toxizitätsreihe der Anionen der Mg-Salze.

Gewöhnliche				Korrigierte			
SO_4''	22,56	NO_3'	3,64	$\frac{SO_4''}{2}$	45,12	NO_3'	3,64
Cl'	6,9	ClO_3'	3,48	Cl'	6,9	ClO_3'	3,48
Br'	4,04	J'	2,34	Br'	4,04	J'	2,34

Das ergibt eine Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < CLO_3 < J$$

deren völlige Uebereinstimmung mit der Li-Reihe auffallen muß (ebenso in vielen anderen Eigenschaften, s. unten).

Auch bei den Ca-Salzen bewegen sich die Werte bei allgemein gut übereinstimmender Reihenfolge in höherem Toxizitätsniveau (durchschnittlich sind die Salze 5-mal toxischer), was jedoch hier nicht mit hydrolytischer Dissoziation in Zusammenhang steht. Die Ca-Salze haben folgende Anionenreihe:

Tabelle XIV.

Toxizitätsreihe der Anionen der Ca-Salze.

Gewöhnliche				Korrigierte			
Cl'	4,28	$Fe(CN)_6''''$	4,15	$\frac{Fe(CN)_6''''}{4}$	4,60	NO_3'	2,12
Ac'	$>$ 2,83	J'	0,716	Cl'	4,28	J'	0,716
Br'	2,67	SCN'	0,708	Ac'	$>$ 2,83	SCN	0,708
ClO_3'	2,57	JO_3'	0,180	Br'	2,67	$\frac{Fe(CN)_6'''}{3}$	0,363
NO_3'	2,12	$Fe(CN)_6'''$	0,121	ClO_3'	2,57	JO_3'	0,180

$$Cl' < CA' < Br' < ClO_3' < NO_3' < J' < SCN < JO_3'$$

die sich an die früheren, besonders die Lithium- und Magnesiumreihe gut anschließt. Auch hier gilt:

$$ClO_3 > Cl \qquad JO_3 > J$$

auch hier steht das Jodat an oberster Stelle, und das Ferricyanid erweist sich als hochtoxisch im Gegensatz zum Ferrocyanid.

Ba-Salze geben folgende Toxizitätsreihe:

Tabelle XV.

Toxizitätsreihe der Anionen der Ba-Salze.

(Gewöhnliche identisch mit der korrigierten).

Cl'	2,00	ClO_4'	0,907
NO_3	$>$ 1,78	J'	0,762
Br'	1,68	SCN'	0,594
ClO_3'	1,42	$Fe(CN)_6'''$	0,0724

oder: $Cl < NO_3 < Br < ClO_3 < ClO_4 < J < SCN$

Wir finden also wieder mit geringer Abänderung die gewohnte Reihe, nur sind die Ba-Salze meist toxischer als die entsprechenden Ca-Salze. Zu bemerken ist:

$$ClO_4 > ClO_3 > Cl$$

Die Toxizitätsreihe der Sr-Salze findet man in

Tabelle XVI.

Toxizitätsreihe der Anionen der Sr-Salze.

(Gewöhnliche indentische und der Korrigierten.)

Br'	3,90
Cl'	3,04
ClO_3'	3,04
NO_3'	2,55
J'	1,062

oder: $Br < Cl > ClO_3 < NO_3 < J$.

Auffallend ist hier die Stellung des Br, die ich vorderhand nicht aufzuklären vermag, die anderen Anionen stehen in gewohnter Reihenfolge.

Die Zn-, Cd- und Hg-Salze müssen besonders besprochen werden, da ihre Fällungseigenschaften, die Neigung zur Selbstkomplexbildung sowie die Hydrolyse ihrer Salzlösungen sie von den übrigen Angehörigen der Gruppe trennen.

Die Toxizitätsreihe der Zn-Salze lautet:

Tabelle XVII.

Toxizitätsreihe der Anionen der Zn-Salze.

Gewöhnliche		Korrigierte	
$C_6H_4O.\ HSO_3'$	0,15300	$\frac{SO_4''}{2}$	0,20924
NO_3'	0,13943	$C_6H_4O,\ HSO_3'$	0,15300
Cl'	0,10683	NO_3'	0,13943
SO_4''	0,10462	Cl'	0,10683
ClO_3'	0,08955	ClO_3'	0,08955
Br'	0,08882	Br'	0,08882
J'	0,06316	J'	0,06316

oder: $SO_4 < NO_3 < Cl' < ClO_3 < Br' < J$.

Man bemerkt sogleich den hohen Grad der Toxizität, der jedenfalls nur zum Teil auf die durch Hydrolyse frei werdenden H˙-Jonen zurückgeführt werden kann, da die Toxizität des $ZnCl_2$ größer ist als die der äquivalenten Menge HCl.

Für $\frac{ZnCl_2}{2}$ gilt Hw = 0,21, für HCl 0,25. Uebrigens ist bekanntlich die hydrolytische Spaltung der Zn-Salze nur eine beschränkte, so daß dem Zn-Kation jedenfalls ein starker Anteil an der hohen Toxizität zuerkannt werden muß. Die Anionenreihe stimmt mit den uns geläufigen überein, nur erscheint NO_3 etwas deplaciert. Gegenüber dem Einfluß des Kations erscheind hier derjenige der Anionen (auch des organischen Phenolsulfosäureions) weniger bedeutsam.

Die Cd-Salze haben folgende Toxizitätsreihe:

Tabelle XVIII.
Toxizitätsreihe der Anionen der Cd-Salze

Gewöhnliche		Korrigierte	
SO_4''	0,05298	$\frac{SO_4''}{2}$	0,10596
Cl'	0,03760	Cl'	0,03760
NO_3'	0,03017	NO_3'	0,03017
ClO_3'	0,02795	ClO_3'	0,02795
J'	0,01909	J'	0,01909
Br'	0,01267	Br'	0,01267

oder: $SO_4 < Cl < NO_3 < ClO_3 < J < Br$.

Die Toxizität der Cd-Salze ist 2—7mal größer, als diejenige der Zn-Salze. Der Verlauf der Reihe wäre regelmäßig, wenn das Jodid nicht mit dem Bromid die Stelle vertauscht hätte. Vielleicht trägt das benutzte Cdg_2-Präparat Schuld an der Unregelmäßigkeit, es war nämlich ein altes Laboratoriumspräparat. Die Cd-Reihe bietet noch von einem anderen Standpunkt Interesse. Von Paul und Krönig ist bekanntlich der Nachweis geführt worden, daß die Desinfektionskraft von Quecksilbersalzen ihrem Dissoziationsgrad proportional ist. Aehnliches hatte früher Dreser für die Hemmung der Hefegärung gefunden. Nun folgt aber aus den Versuchen von Paul und Krönig, von Stevens, Clark, daß diese Gesetzmäßigkeit nur für die Desinfektion, nicht aber für die Entwickelungshemmung Geltung beanspruchen kann. Unsere Befunde an Cd-Salzen beweisen des ebenfalls, denn das relativ am stärksten dissoziierte $CdSO_4$ wirkt am schwächsten, die bedeutend weniger dissoziierten Halogensalze sind toxischer.

Die 4 untersuchten Hg-Salze geben folgende Reihe:

Tabelle XIX.
Toxizitätsreihe der Anionen der HgSalze.
(Gewöhnliche identisch mit der korrigierten.)

$Cl\cdot NH_4Cl'$	0,00416
Br'	0,00364
Cl'	0,00257
J'	0,00182
CN'	0,00165

oder: $Br < Cl < J < CN$.

Unregelmäßig ist wieder die Umstellung von Bromid und Chlorid. Die Toxizität ist stärker als beim Zn und Cd, sie beruht nur zu einem

kleinen Teil auf der hydrolytischen Spaltung. Während Krönig und Paul bei der Desinfektion die durch elektrolytische Dissoziation bedingte Reihenfolge:

$$CN < J < Br < Cl$$

fanden, verläuft die Hemmungsreihe fast umgekehrt — das dort am schwächsten wirksame Cyanid kommt bei uns an die Spitze der Reihe. Das Doppelsalz Quecksilberammoniumchlorid wirkt am schwächsten.

Ueber die Kationen aus den übrigen Gruppen des periodischen Systems steht uns ein viel spärlicheres Material zur Beurteilung der Anionenwirksamkeit zu Gebote — teils wegen der Unlöslichkeit, teils wegen der Zersetzlichkeit der in Frage kommenden Salze.

Bei den zur III. Gruppe gehörigen Al-Salzen ist ein Teil der recht beträchtlichen Toxizität auf Rechnnng der durch Hydrolyse frei werdenden $H^{\cdot}$-Ionen zu setzen. Die Toxizitätsreihe lautet:

$$SO_4 < Cl < J.$$

Bei den Tl-Salzen wird sowohl die Feststellung der Toxizität als auch die Aufstellung einer Anionenreihe durch die geringe Löslichkeit unmöglich gemacht. Es erscheint

$$NO_3 < Cl, Br.$$

Aus der IV. Gruppe seien die Ce-Salze angeführt. Die Cerosalze geben bei starker Toxizität die Reihe:

$$Br < Cl < NO_3$$

Interessant und nicht ohne Analogie bei anderen Kationen (z. B. Fe) ist die Erscheinung der ausgesprochen höheren Toxizität des Cerisulfats $Ce_2(SO_4)_4$ gegenüber dem Cerosulfat $Ce_2(SO_4)_3$. Bei der schon festgestellten minimalen Toxizität des SO_4''-Anions kann der Unterschied nur in der Wertigkeit des Kations zu suchen sein, $Ce^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$ ist also giftiger als $Ce^{\cdot\cdot\cdot}$.

Beim ebenfalls hierhergehörigen Th finden wir

$$NO_3 < Cl.$$

In der VIII. Gruppe haben wir bei den zweiwertigen Fe-Salzen: = (Ferro-) $NO_3 < Br < Cl$.

Das Chlorid des $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ ist stärker toxisch, als dasjenige des $Fe^{\cdot\cdot}$, wohl zum Teil infolge der durch Hydrolyse abgespaltenen $H^{\cdot}$-Ionen. Diese Erscheinung finden wir auch bei komplexen Fe-haltigen Anionen wieder — so bei dem Ferro- und Ferricyanidanionen, wie wir oben schon an mehreren Beispielen gesehen haben (K-,NH_4-,Ca-Salze) und beim sogenannten Mohrschen Salz $(Fe^{\cdot\cdot\cdot\cdot}NH_4)(SO_4)_2 \cdot 12$ aq. im Vergleich mit dem Alaun $F^{\cdot\cdot\cdot}\ NH_4(SO_4)_2 \cdot 6$ aq; ebenso sind nach Mathews Ferrisalze für höhere Organismen toxischer als Ferrosalze.

Für Ni-Salze gilt die Anionreihe:

$$NO_3 < Cl, Br < SO_4$$

Ihre relativ starke Toxizität beruht wohl nur zum kleinen Teil auf ihrer übrigens schwachen hydrolytischen Dissoziation.

Besonderes Interesse beanspruchen die Toxizitätsverhältnisse der Co-Salze (s. Tab. XX).

Am Anfang der Reihe treffen wir 7 komplexe Verbindungen des dreiwertigen Kobaltions. Die weitaus geringste Toxizität zeigt der stabilste Komplex des Kobalticyankaliums, in dem das Kobalt sich dem Nachweis durch Fällungsreaktionen entzieht („stark komplexes Salz"). Es folgen dann die 6 anderen schwächer komplexen Kobaltsalze, dann erst die einfachen Salze des zweiwertigen Kobalts. Daß nicht die Kom-

Tabelle XX.
Toxizitätsreihe der Anionen der Co-Salze.

Gewöhnliche		Korrigierte	
$K_3(CN)_6'''$	> 8,586	$K_3(CN)_6'''$	> 8,586
Luteo-Cl''''''	0,2106	$\frac{\text{Luteo-}Cl''''''}{2}$	0,4212
$(NH_3)_4CO_3NO_3'''$	0,0640	$\frac{\text{Purpureo-}Cl''''''}{2}$	0,0764
$(NH_3)_3(NO_3)_3'''$	0,0618	$(NH_3)_4CO_3NO_3'''$	0,0640
$(NH_3)_2(NO_2)_4K'''$	0,0563	$(NH_3)_3(NO_3)_3'''$	0,0618
F_2''	0,0497	$(NH_3)_2(NO_2)_4K'''$	0,0563
Purpureo-Cl''''''	0,0382	$\frac{\text{Roseo-}Cl''''''}{2}$	0,0538
$(NO_3)_2''$	0,0379	F_2''	0,0497
J_2''	0,0289	$(NO_3)_2''$	0,0379
Roseo-Cl''''''	0,0269	J_2''	0,0289
$(SCN)_2''$	0,0252	$(SCN)_2''$	0,0252
Br_2''	0,0237	Br_2''	0,0237
SO_4''	0,0218	SO_4''	0,0218
Cl_2''	0,0213	Cl_2''	0,0213
$(NH_4)_2(SCN)_4''$	0,0207	$(NH_4)_2(SCN)_4''$	0,0207
$(ClO_3)_2''$	0,0162	ClO_3''	0,0162

Anmerkung:

$K_3(CN)_6'''$ = Anion des Kobalticyankaliums $CoK_3(CN)_6$
$(NH_3)_4CO_3 \cdot NO_3'''$ = „ „ Carbonatotetraminkobaltinitrats $[Co(NH_3)_4 \cdot CO_3]\ NO_3 + \frac{1}{2}$ aq.
$(NH_3)_3(NO_3)_3'''$ = „ „ Trinitratotriaminokobalts $[Co(NH_3)_3(NO_3)_3]$
$(NH_3)_2(NO_2)_4K$ = „ „ Kaliumtetranitrodiaminokobaltiaks $[Co(NH_3)_2(NO_2)_4]K$
$(NH_4)_2(SCN)_4''$ = „ „ Kobaltammoniumrhodanids $[Co(SCN)_4](NH_4)_2$
Luteo-Cl'''''' = „ „ Luteokobaltchlorids $[(NH_3)_{12}Co_2]Cl_6$
Purpureo-Cl'''''' = „ „ Purpureokobaltchlorids $[(NH_3)_{10}Co_2]Cl_6$
Roseo-Cl'''''' = „ „ Roseokobaltchlorids $[(NH_3)_{10}(H_2O)_2Co_2]Cl_6$

plexität als solche die geringe Wirksamkeit der ersten 4 Salze bedingt, zeigt das ebenfalls komplexe Kobaltammoniumrhodanid, in dem das Kobalt als zweiwertig auftritt und das sich den übrigen einfachen zweiwertigen Salzen in seinem Toxizitätsgrad anreiht.

Diese Feststellungen erinnern an höchst interessante Befunde von Mines, welcher gezeigt hat, daß Suspensoide sowohl von einfachen als auch komplexen dreiwertigen Kationen gefällt werden, während Emulsoide nur auf einfache leicht mit Fällung reagieren. In Uebereinstimmung damit erwiesen sich nur diese letzteren hochtoxisch für das Froschherz. Es ist wahrscheinlich, daß auch die Wirkung auf Bakterien unter denselben Gesichtspunkt fällt, um so mehr als Pribram durch Fällungsreaktionen festgestellt hat, daß Bakterien sich den dreiwertigen Kationen gegenüber wie Emulsoide verhalten, d. h. nur von den einfachen Salzen gefällt werden. Mit Rücksicht auf die oben dargestellten Befunde wäre die Untersuchung des kolloidchemischen und cardiotoxischen Verhaltens der zweiwertigen einfachen und komplexen Kobaltsalze wohl erwünscht.

Die hydrolytische Spaltung spielt bei den Kobaltsalzen eine geringe Rolle, da sie noch geringer ist als bei den Nickelsalzen. Die Toxizitätsreihe der geläufigen Anionen weicht von dem Gewohnten stark ab:

$$F < NO_3 < J < SCN < Br < SO_4 < Cl < ClO_3$$

Eine wohlbegründete Erklärung dieser (ungefähren) Umkehrung der gewohnten Anionenreihen, wie sie ja auch bei den Fe- und Ni-Salzen angedeutet ist, vermag ich nicht zu geben. Man könnte vielleicht daran denken, daß die Wirkung der Kationen und der Halogenanionen eine antagonistische ist, indem die letzteren eine Quellung, die ersteren eine

Tabelle

	F′	Cl′	Br′	J′	SCN′	ClO_3′	ClO_4′	BrO_3′	JO_3′	CrO_4″	$Fe(CN)_6$‴	$Fe(CN)_6$⁗	NO_3′	P_2O_7⁗
Na·	1,50	17,83	16,50	5,49	7,42	>16,90	6,44	>6,13	0,257	0,8084	.	>6,07	15,80	0,66
K·	0,725	17,25	15,25	5,08	5,05	.	.	>5,51	0,314	0,8198	0,189	>4,35	>17,45	0,63
NH_4·	1,51	16,30	12,95	3,94	4,43	.	>4,53	.	0,310	.	0,115	1,80	11,00	.
Li·	.	14,52	11,73	2,81	6,04	7,15	.	.	0,434	.	.	.	10,11	.
Rb·	1,18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Be··	.	0,0621	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,127	.
Mg··	.	6,90	4,04	2,34	.	3,48	.	.	.	.	.	.	3,64	.
Ca··	.	4,28	2,67	0,716	0,708	2,57	.	.	0,180	.	0,121	1,150	2,12	.
Sr··	.	3,04	3,90	1,06	.	3,04	.	.	.	.	.	.	2,55	.
Ba··	.	2,00	1,68	0,762	0,594	1,42	0,907	.	.	.	0,0724	>0,962	>1,78	.
Zn··	.	0,1068	0,0888	0,0632	.	0,0896	.	.	.	.	.	.	0,1394	.
Cd··	.	0,0376	0,0127	0,0190	.	0,0280	.	.	.	.	.	.	0,0302	.
Hg··	.	0,0026	0,0036	0,0018	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Al···	.	0,0577	.	0,0504	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ce···	.	0,1920	0,4316	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,0840	.
Fe··	.	0,1520	0,1564	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Fe···	.	0,0890	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ni··	.	0,0446	0,0443	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,0470	.
Co··	0,0495	0,0213	0,0237	0,0289	.	0,0162	.	.	.	.	.	.	0,0379	.

Fällung bedingen. Während nun bei den Salzen der Alkalien und alkalischen Erden (auch bei manchen anderen) die Anionenwirkung überwiegt, sie daher auch der Reihe ihren Stempel aufdrückt, wäre das bei den Salzen der 8. Gruppe nicht der Fall, sondern hier würde die Kationenwirkung stark überwiegen; und die Anionenwirkung käme insofern in Betracht, als sie jener entgegenwirkt —, also je schwächer ein Anion quellend wirkt, desto stärker toxisch würde hier ein Salz wirken. Ich verhehle mir nicht die Schwächen dieser vorläufigen Hypothese — vor allem die Stellung des F in unserer Reihe, das als fällendes Anion an der Spitze statt am Anfang der Reihe stehen sollte.

Bei anderen Kationen ist das Beobachtungsmaterial aus verschiedenen Gründen ungenügend, um Vergleiche über Anionenwirksamkeit daran anzustellen.

Während wir bisher individuell für jedes Kation die Toxizitätsreihe der Anionen festzustellen suchten, wollen wir jetzt auf anderem Wege versuchen, zu einer Toxizitätsskala derselben zu gelangen. Ich meine die statistische Methode, die unter Vernachlässigung individueller Differenzen Durchschnittsgesamtbilder liefert. Ich bin hier folgendermaßen verfahren: Die globalen Hemmungswerte wurden nach Anionen und Kationen geordnet aufgestellt (Tabelle XXI). Um nun die Toxizitätsrelation zweier oder mehrerer Anionen zu eruieren, werden in den Vertikalkolonnen die Werte für diejenigen Kationen herausgesucht, die bei beiden oder allen verglichenen Anionen untersucht wurden — und addiert — der Vergleich der Summen ergibt dann die gewünschte Toxizitätsskala. Es werden also z. B. die Chloride derjenigen Metalle, von denen auch Bromide bzw. Jodide ebenfalls untersucht sind, gewählt,

XXI.

SO_4''	S_2O_3''	S_2O_7''	S_2O_8''	TeO_4''	TeO_3''	BF_4'	MoO_4''	WO_4''	Ac'	Tart''	Ox''	Citr'''	Sal'	Benz'	
>3,25	9,57	0,160	.	0,125	0,00416	0,333	9,00	4,59	18,92	12,32	>4,51	4,43	0,271	4,34	.
.	16,37	0,124	0,115	0,145	0,0150	1,76	9,90	.	11,70	11,65	5,22	3,68	0,465	.	.
.	.	.	.	.	.	.	(0,009)	.	.	10,55	>5,76	0,4664	.	.	.
>7,33	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	>2,67	2,196	.	.	.
.	.														
0,153	.														
22,56	.														
.	.														
.	.														
.	.														
,1046	.														
,0530	.														
.	.														
,0960	.														
,0860	.														
,5620	.														
.	.														
,0337	.														
,0218	.														

Ergänzungen

Cl'		Br'		NO_3'		SO_4'	
Tl·	>0,0524	Tl·	>0,0420	Tl·	>0,2850	Cu··	0,0222
Cu··	0,0513	UO_2··	0,1426	Ag·	0,0017	Mn··	1,31
Cr··	0,151			Y···	0,298		
Mn··	0,905			Th····	0,450		
Th····	0,1428			Pb··	0,162		
Ti····	0,0505			Zr····	0,080		
Pt····	0,0026			Nd···	0,255		
Pb··	>0,0432						
Au···	0,00712						

ihre Werte summiert, ebenso die der entsprechenden Bromide und Jodide. Das für verschiedene Anionen vorhandene vergleichbare Zahlenmaterial ist freilich an Ausdehnung sehr verschieden. Chloride sind bei sehr vielen Metallen untersucht worden, Bromide, Jodide, Nitrate, Chlorate, Rhodanate bei vielen, andere Salze nur durch einige, zuweilen durch eine Metallverbindung vertreten. Dementsprechend wechselt natürlich auch die Zuverlässigkeit der Vergleichsdaten. Zu einem Gesamtbild gelangt man auf indirekte Weise durch Kombination der besonderen Vergleichsresultate von 2 oder verschiedenen Anionen. Auch hier müssen natürlich durch die Versuche gelieferten globalen Hemmungswerte nach den chemischen Aequivalenten der Ionen korrigiert werden, wie schon oben ausgeführt wurde. Will man also die Wirksamkeit der Anionen untereinander vergleichen, so werden bei mehrwertigen Anionen die Hemmungswerte mit der entsprechenden Wertigkeitszahl multipliziert — ebenso beim Vergleich der Kationen die Werte der mehrwertigen Kationen.

Aus der Anzahl der möglichen Vergleichskombinationen seien hier diejenigen angeführt, die für eine Toxizitätsskala der Anionen in Betracht kommen. Es sind immer die Summen der herangezogenen Hemmungswerte angegeben für jedes Anion — daneben eingeklammert die Zahl der Werte (für jedes Anion), worauf der Vergleich basiert, d. h. die Anzahl der Kationen, die mit den verglichenen Anionen in Kombination vorkommen.

1) Cl' < Br' (16)
82,7293 69,5231

2) Cl' < Br' < J' (12)
82,3583 68,8488 22,2509

3) $SO_4'' < Cl'$ (12)
90,9482   40,6375

4) $Br' < NO_3' < ClO_3$ (8)
40,6452   36,2075 > 34,6938

5) $Br' < NO_3' < Fe(CN)_6''''$ (3)
44,70   44,25 > 43,48

6) $Br' < SCN' < J'$ (5)
49,050   18,202   15,988

7) $SCN' < ClO_4' < J'$ (2)
11,85 > 10,97   9,43

8) $Cl' < Br' < NO_3' < Ox'' < Citr''' < SCN' < J' < JO_3'$ (4)
65,90   56,43 > 54,36 > 36,32   33,51   22,94   17,32   1,315

9) $Tart'' < Cl' < Fe(CN)_6'''' < NO_3' < Ox'' < Citr'' < SCN' < J' < JO_3'$ (3)
69,04   51,38 > 48,88 > 44,25 > 30,98   25,74   16,90   14,51   0,881

10) $S_2O_3'' < Tart'' < Fe(CN)_6'''' < MoO_4'' < Cl' < Br' < Ac' < Citr''' < Ox''$
51,88   47,94 > 41,68   37,80   35,08   31,75   30,62   24,33   19,46
$< SCN' < BrO_3' < J' < CrO_4'' < P_2O_7'''' < F' < BF_4' < Sal' < JO_3'$
12,47 > 11,64   10,57   3,313   2,612   2,225   2,093   0,736   0,571
$< S_2O_7'' < TeO_4''' < TeO_3''$ (2)
0,568   0,540   0,0384

Kombiniert man diese Reihen eventuell unter Zuziehung der für Na- und K-Salze erhaltenen vollen Reihen, so ergäbe sich ungefähr folgende Durchschnittsskala der Anionentoxizität:

$$SO_4'' < S_2O_3'' < Tart'' < H_2PO_2' < MoO_4'' < Cl' < Br', NO_3' < SO_3'' < Fe(CN)_6'''' < Ac' < ClO_3' < Citr''' < HPO_3'' < Ox'' < Form' < SCN' < ClO_4' < BrO_3' < J < H_2PO_4' < Benz' < Nitropr'''' < HAsO_4' < CrO_4'' < P_2O_7'' < NO_2' < F' < BF_4' < HF_2' < BO_3' < B_4O_7'' < Fe(CN)_6''' < Sal' < HSeO_3' < JO_3 < S_2O_8'' < S_2O_7', < TeO_4'' < SbS_4''' < OxO_4'' < JO_4' < Cr_2O_7'' < TeO_3'' < N_3'.$$

Angesichts der Entstehungsweise dieser Reihe braucht wohl nicht erst mit Nachdruck darauf hingewiesen zu werden, daß sie nicht durchwegs einen gleichen Grad von Zuverlässigkeit beanspruchen darf, indem natürlich Teilrelationen, die nur auf 2 Kationenreihen beruhen, oder solche, die nur bei einem Kation festgestellt wurden, nicht gleichwertig sind mit solchen, die auf 12 oder 16 Kationenreihen basieren. Im großen und ganzen sehen wir auch hier dieselben Eigentümlichkeiten wiederkehren, die wir schon bei den Alkali- und Erdalkalisalzen eingehend erörtert haben. Feinen Stellungsdifferenzen in der Tafel wird man angesichts der Variabilität des lebenden Untersuchungsobjektes keine allzu große Bedeutung zusprechen können — auch wäre es wohl verfrüht, sich an das zugrunde liegende Zahlenmaterial mit mathematisch-biologischen Formeln heranzuwagen. Es mag genügen, die oft allerdings überraschenden Uebereinstimmungen und Gesetzmäßigkeiten qualitativ und approximativ-quantitativ erfaßt zu haben.

Von an näher verwandten Untersuchungsobjekten eruierten Anionenreihen der Toxizität seien hier angeführt: diejenige für Hemmung der Hefegärung nach Kiß:

$$SO_4 < Cl < NO_3 < Br < J < CO_3 < PO_4 < AsO_3 < CrO_4 < MoO_4 < WO_4 < B_4O_7.$$

Zum Vergleich dieselben Anionen nach unserer soeben angeführten Skala (sofern sie darin vorkommen):

$$SO_4 < MoO_4 < Cl < Br < NO_3 < J < CrO_3 < B_4O_7.$$

Also mit Ausnahme des Molybdats gute Uebereinstimmmung. Der-

selbe Autor findet für die Entwickelungshemmung von Luftbakterien:

$$Cl < NO_3 < Br < ClO_3 < J < Ac < WO_4 < F < CN.$$

Der Vergleich mit der Stellung dieser Anionen in unserer Anionenreihe:

$$Cl < Br < NO_3 < Ac < ClO_3 < J < F$$

ergibt ziemlich gute Uebereinstimmung. Für die Entwickelungshemmung von Coli geben die Protokolle von Kiß wieder eine ähnliche Reihe:

$$Cl < Br,\ NO_3,\ ClO_3 < J.$$

Richet findet für die Hemmung der Milchsäuregärung:

$$Cl < Br < SO_4 < J < PO_4 < F < SeO_4 < AsO_4 < CrO_4.$$

Zum Vergleich dieselben Anionen in unserer Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br < J < H_2PO_4 < CrO_4 < F,$$

also wieder eine unverkennbare Aehnlichkeit der Anordnung:

Wir wollen jetzt der Reihe nach der Toxizität der Kationen unsere Aufmerksamkeit zuwenden. Die Vergleichsmethode wird sich an diejenige anlehnen, die wir bei den Anionen angewandt haben. Wir werden also zunächst die Toxizitätsskala von Salzen mit gemeinsamem Anion feststellen, wobei wieder in der gewöhnlichen Reihe die Werte als solche, in der korrigierten die den chemischen Aequivalenten entsprechenden Werte eingesetzt werden. Die letzteren werden auf diese Weise erhalten, daß bei mehrwertigen Kationen die globalen Hemmungswerte der betreffenden Salze mit der Valenzzahl des Kations multipliziert werden.

Die Werte der Chloride ergeben folgende Kationenreihen:

Tabelle XXII.

Toxizitätsreihe der Kationen der Chloride.

Gewöhnliche

$Na^{\cdot}$	17,83	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$	0,0890
$K^{\cdot}$	17,25	$Be^{\cdot\cdot}$	0,0621
$NH_4^{\cdot}$	16,30	$Al^{\cdot\cdot\cdot}$	0,0570
$Li^{\cdot}$	14,52	$Tl^{\cdot}$	> 0,0524
$Mg^{\cdot\cdot}$	6,90	$Cu^{\cdot\cdot}$	0,0513
$Ca^{\cdot\cdot}$	4,28	$Ti^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$	0,0505
$Sr^{\cdot\cdot}$	3,04	$Ni^{\cdot\cdot}$	0,0446
$Ba^{\cdot\cdot}$	2,00	$Pb^{\cdot\cdot}$	> 0,0432
$Mn^{\cdot\cdot}$	0,905	$Cd^{\cdot\cdot}$	0,0376
$Ce^{\cdot\cdot\cdot}$	0,1920	$Co^{\cdot\cdot}$	0,0213
$Fe^{\cdot\cdot}$	0,1520	$Au^{\cdot\cdot\cdot}$	0,0071
$Cr^{\cdot\cdot}$	0,1510	$Pt^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$	0,0026
$Th^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$	0,1428	$Hg^{\cdot\cdot}$	0,0026
$Zn^{\cdot\cdot}$	0,1068		

Korrigierte

$Na^{\cdot}$	17,83	$\frac{Fe^{\cdot\cdot}}{2}$	0,3040	$\frac{Pb^{\cdot\cdot}}{2}$	> 0,0864
$K^{\cdot}$	17,25	$\frac{Cr^{\cdot\cdot}}{2}$	0,3020	$\frac{Cd^{\cdot\cdot}}{2}$	0,0752
$NH_4^{\cdot}$	16,30	$\frac{Fe^{\cdot\cdot\cdot}}{3}$	0,2670	$Tl^{\cdot}$	> 0,0524
$Li^{\cdot}$	14,52	$\frac{Zn^{\cdot\cdot}}{2}$	0,2136	$\frac{Co^{\cdot\cdot}}{2}$	> 0,0426
$\frac{Mg^{\cdot\cdot}}{2}$	13,80	$\frac{Ti^{\cdot\cdot\cdot\cdot}}{4}$	0,2020	$\frac{Au^{\cdot\cdot\cdot}}{3}$	0,0213
$\frac{Ca^{\cdot\cdot}}{2}$	8,56	$\frac{Al^{\cdot\cdot\cdot}}{3}$	0,1710	$\frac{Pt^{\cdot\cdot\cdot\cdot}}{4}$	0,0104
$\frac{Sr^{\cdot\cdot}}{2}$	6,08	$\frac{Be^{\cdot\cdot}}{2}$	0,1242	$\frac{Hg^{\cdot\cdot}}{2}$	0,0052
$\frac{Ba^{\cdot\cdot}}{2}$	4,00	$\frac{Cu^{\cdot\cdot}}{2}$	0,1026		
$\frac{Mn^{\cdot\cdot}}{2}$	1,810	$\frac{Ni^{\cdot\cdot}}{2}$	0,0892		
$\frac{Ce^{\cdot\cdot\cdot}}{3}$	0,5760				
$\frac{Th^{\cdot\cdot\cdot\cdot}}{4}$	0,5712				

Wir hätten also als gewöhnliche Reihe:

$$Na < K < NH_4 < Li < Mg < Ca < Sr < Ba < Mn < Ce < Fe^{\cdot\cdot} < Cr < Th < Zn$$
$$< Fe^{\cdot\cdot\cdot} < Be < Al < Tl < Cu < Ti < Ni < Pb < Cd < Tl < Co < Au < Pt,\ Hg$$

und als korrigierte Reihe:

$$Na < K < NH_4 < Li < Mg < Ca < Sr < Ba < Mn < Ce < Th < Fe^{\cdot\cdot} < Cr < Fe^{\cdot\cdot\cdot}$$
$$< Zn < Ti < Al < Be < Cu < Ni < Pb < Co^{\cdot\cdot} < Tl < Au < Pt < Hg.$$

Wenn wir die erhaltene Reihe einer genaueren Analyse unterziehen, so stoßen wir am Anfang auf die Alkalikationen der I. Gruppe.

Es erscheint nun auch hier angezeigt, sich die sonst in der Kolloidchemie und Physiologie vorkommenden Kationenreihen in Erinnerung zu bringen bzw. mit der unsrigen zu vergleichen. Bei der Löslichkeitserniedrigung schwer löslicher Stoffe gilt die Reihe:

$$NH_4 < K < Na.$$

Nach Hofmeister sowie Pauli bestehen keine erheblichen Differenzen in der Fällungskraft der Kationen für Hühnereiweiß. Höber dagegen fand für die Fällung von Hühnereiweiß, Serumalbumin und Lezithin:

$$Li < Cs < Na < Rb < K \text{ (Chloride)}.$$

Dabei zeigt sich eine auffallende Abhängigkeit von der Reaktion des Mediums bzw. des zu fällenden Kolloids. So wird Säureeiweiß gefällt von:

$$Cs < Rb < K < Na < Li,$$

Laugeneiweiß dagegen von:

$$Li < Na < K < Rb < Cs,$$

es findet also bei der Umladung des Kolloids eine Reversion der Reihe statt (Posternak, Pauli, Höber).

Bei neutraler Reaktion dagegen werden verschiedene geringfügig voneinander abweichende „Uebergangsreihen" (Höber) beobachtet. Es ist nun von großem Interesse, daß bei physiologischen Prozessen gerade diese Uebergangsreihen Anwendung finden. Für die Hämolyse durch hypotonische Salzlösungen gilt nach Höber:

$$Li, Na < Cs < Rb < K,$$

nach Kiß:

$$Li < K < Na < Rb < Cs \text{ und } Mg < Sr < Ba < Ca.$$

Die Urethan- und Alkoholhämolyse wird nach Miculcich begünstigt durch:

$$Li < Na < Cs < Rb < K,$$

die Saponinhämolyse nach Port durch:

$$Li, Na < Cs < K < Rb,$$

nach Miculcich (Rindererythrozyten) durch:

$$Na > Cs, Li > Rb > K.$$

Für die Hämolyse durch konzentrierte Salzlösungen gilt nach Kiß:

$$Li < K < Mg < Na,$$

nach Verf.:

$$K < Na < Rb < Li \text{ und } Mg < Sr < Ba < Ca.$$

Der Austritt von Pigment wird bei der Arenicola-Larve hervorgerufen (Lillie) durch:

$$Li < Na < K < NH_4.$$

Herabsetzung der Muskelerregbarkeit bewirken nach Overton:

$$Na < Li < Cs < NH_4 < Rb < K.$$

Kontraktion der Melanophoren in Fischschuppen provozieren nach Spaeth:

$$Na < Li < Cs, NH_4 < Rb, K.$$

Desorganisation des Kinoplasmas im Vorticellenstiel rufen nach Koltzoff hervor:

$$K > Rb > Na > Cs > Li.$$

Flimmerbewegung wird geschädigt bei Fröschen nach Höber durch:

$$K < Rb < NH_4 < Cs < Li,$$

bei Mytilus (Lillie) durch:

$$K < Rb < NH_4 < Cs < Na < Li,$$

bei Arenicola-Larven (Lillie) durch:

$K, Rb < Cs < NH_4 < Na < Li.$

Froschnerven werden gelähmt (Grützner, Brodsky) durch:

$Na < Li < Cs < NH_4 < Rb < K.$

Zu diesen physiologischen Kationenreihen wäre im allgemeinen zu bemerken, daß sie variabler sind, als die Anionenreihen — was bei den verschiedenen Objekten bzw. Funktionen wohl auf Schwankungen der Reaktion des Mediums zurückzuführen ist, die, wie wir gesehen haben, die Reihen der Kationen stark beeinflussen, unter Umständen sogar umzukehren vermögen. Die Kationenreihe für Laugeneiweiß entspricht der Anordnung der Alkalimetalle in der I. Gruppe nach steigendem Molekulargewicht und wachsender Elektropositivität.

Die von uns (für Chloride) festgestellte Alkalikationenreihe: $Na < K < NH_4 < Li$ entspricht weder der letztgenannten, noch auch irgendeiner anderen der aufgeführten Reihen. Da die Versuche bei einer schwach alkalischen Reaktion des Nährbodens ausgeführt werden, so war ja von vornherein eine der Uebergangsreihen zu gewärtigen. Die Versuche bei neutraler Reaktion anzustellen, war aber mit Rücksicht auf die große Empfindlichkeit gewisser Arten (Cholera) nicht ratsam, muß es doch unser Bestreben sein, den Bakterien, abgesehen von dem untersuchten Hemmungsfaktor, optimale Lebensbedingungen zu gewährleisten.

Wenn wir die ganze Toxizitätsskala ins Auge fassen, so fällt uns weiter bei Erdalkalikationen auf, daß sie nach steigendem Molekulargewicht angeordnet sind, $Mg < Ca < Sr \leq Ba$, mit Ausnahme des Be, dessen Chlorid infolge hydrolytischer Spaltung $H^{\cdot}$-Ionenwirkung aufweist und deshalb weit toxischer ist. In der Alkalikationenreihe trifft, wie wir gesehen haben, diese Gesetzmäßigkeit nicht zu. Vielleicht lassen sich die Ausnahmsstellungen, die $Li^{\cdot}$ sowie $Be^{\cdot}$ in unserer Reihe einnehmen, mit ihrer Sonderstellung im periodischen System in Zusammenhang bringen. Bekanntlich sind nämlich diese an der Spitze der I. bzw. II. Gruppe stehenden Elemente von Mendelejeff ungerechterweise als „typisch" bezeichnet worden, sie müssen vielmehr als „atypisch" gelten, da sie sich von ihren Gruppengenossen mehr oder weniger in ihren Eigenschaften entfernen. Das Li nähert sich vielmehr an das Mg in der II. Gruppe, das Be an das Al in der III. — man könnte sie demnach als „Uebergangselemente" bezeichnen. Damit würde dann die Stellung in unserer Skala gut übereinstimmen — auch hier steht $Li^{\cdot}$ dicht bei $Mg^{\cdot\cdot}$, das $Be^{\cdot\cdot}$ beim $Al^{\cdot\cdot\cdot}$.

Sodann wäre noch folgende Gesetzmäßigkeit zu beachten. Am Anfang unserer Skala stehen die einwertigen Alkalikationen, sodann die zweiwertigen Alkalikationen und dann die in buntem Durcheinander die zwei-, drei- und vierwertigen Kationen der anderen Gruppen (Ausnahme nur $Tl^{\cdot}$). Man wird dadurch unwillkürlich an die von Schulze aufgestellte Regel erinnert, wonach die Fällungskraft der Kationen für Suspensionskolloide eine Funktion ihrer Wertigkeit bzw. der Zahl der elektrischen Ladungen ist, die sie führen. Jedoch stehen dieser Auffassungsweise gewichtige Bedenken gegenüber. Erstens sind die in Betracht kommenden Biokolloide der Bakterien Emulsoide (dafür sprechen auch Versuche von Přibram), sodann aber wird diese Gesetzmäßigkeit auch in unserer Tabelle vielfach durchbrochen, indem ein-, zwei-, drei- und vierwertige Ionen in ihrer zweiten Hälfte durcheinander stehen. Wenn also die Zahl der elektrischen Ladungen eine ge-

wisse Rolle spielen mag, so ist sie jedenfalls nicht der einzige die Toxizität bedingende Faktor. Zwei weitere Gesichtspunkte zur Beurteilung der Kationentoxizität sollen weiter unten noch besprochen werden.

Für Bromide läßt sich nach den schon erörterten Prinzipien folgende Toxizitätsskala aufstellen:

Tabelle XXIII.
Toxizitätsreihe der Kationen der Bromide.

Gewöhnliche				Korrigierte			
Na·	16,50	Fe··	0,1564	Na·	16,50	Fe··/2	0,3128
K·	15,25	UO_2··	0,1426	K·	15,25	UO_2··/2	0,2852
NH_4·	12,95	Zn··	0,0888	NH_4·	12,95	Zn··/2	0,1776
Li·	11,73	Ni··	0,0443	Li·	11,73	Ni··/2	0,0886
Mg··	4,04	Tl·	> 0,0420	Mg··/2	8,08	Co··/2	0,0474
Sr··	3,90	Co··	0,0237	Sr··/2	7,80	Tl·	> 0,0420
Ca··	2,67	Cd··	0,0127	Ca··/2	5,34	Cd··/2	0,0254
Ba··	1,68	Hg··	0,0036	Ba··/2	3,36	Hg··/2	0,0072
Ce···	0,4316			Ce··/2	1,2948		

Das ergibt die Reihen: die gewöhnliche:

Na < K < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Ce < Fe·· < UO_2 < Zn < Ni < Tl < Co < Cd < Hg

und die damit fast identische korrigierte:

Na < K < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Ce < Fe·· < UO_2 < Zn < Ni < Co < Tl < Cd < Hg.

Die Betrachtung der Reihe ergibt im allgemeinen einen ähnlichen Verlauf wie bei den Chloriden. Am Anfang stehen die Alkalikationen in derselben Reihenfolge — dann kommen die Erdalkalikationen — unter diesen verzeichnen wir die abnorme Stellung des Sr·· —, dann die anderen mit geringen Verschiebungen.

Die Jodide geben folgende Toxizitätsskala der Kationen.

Tabelle XXIV.
Toxizitätsreihe der Kationen der Jodide.

Gewöhnliche				Korrigierte			
Na·	5,49	Ca··	0,7160	Na·	5,49	Al···/3	0,1512
K·	5,08	Zn··	0,0632	K·	5,08	Zn··/2	0,1264
NH_4·	3,94	Al··	0,0504	Mg··/2	4,68	Co··/2	0,0578
Li·	2,81	Co··	0,0289	NH_4·	3,94	Cd··/2	0,0380
Mg··	2,34	Cd··	0,0190	Li·	2,81	Hg··/2	0,0036
Sr··	1,06	Hg··	0,0018	Sr··/2	2,12		
Ba··	0,762			Ba··/2	1,524		
				Ca··/2	1,432		

Oder als gewöhnliche Reihe:

Na < K < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ba < Ca < Zn < Al < Co < Cd < Hg

und als fast identische korrigierte:

Na < K < Mg < NH_4 < Li < Sr < Ba < Ca < Al < Zn < Co < Cd < Hg.

Also am Anfang die Alkalikationen in der gewohnten Reihenfolge, dann in veränderter Ordnung die Erdalkalikationen — dann die anderen, ähnlich wie bei den Bromiden.

Die **Fluoride** ergeben die etwas abweichende Reihe:

NH_4 <	Na <	Rb <	K <	Co
1,51	1,50	1,18	0,725	0,0495
1,51	1,50	1,18	0,725	0,0990

Die Toxizitätsreihe der **Rhodanide** lautet:

Na <	K <	NH_4 <	Ca <	Ba
7,42	5,05	4,43	0,708	0,594
7,42	5,05	4,43	1,416	1,188

also übereinstimmend mit der bei Halogensalzen erhaltenen.

Für **Chlorate** ergibt sich eine Toxizitätsskala (gewöhnliche übereinstimmend mit der korrigierten):

Na· <	Li <	Mg <	Sr·· <	Ca·· <	Ba·· <	Zn·· <	Cd <	Co
> 16,90	7,15	3,98	3,04	2,57	1,42	0,0896	0,0280	0,0162
> 16,90	7,15	6,96	6,08	5,14	2,84	0,1792	0,0560	0,0324

Am Anfang wieder die Alkalikationen, dann die Erdalkalikationen mit Umstellung des Sr, dann die anderen, wie bei den Chloriden.

Bei **Perchloraten** finden wir:

Na· <	Li <	Ba
6,44 >	4,53	1,814

bei **Bromaten**:

Na· <	K·
> 6,13	> 5,51

bei **Jodaten**:

Li· <	K·,	NH_4· <	Na· <	Ca··
0,434	0,314	0,310	0,257	0,180
0,434	0,314	0,310	0,257	0,360

Wir haben es hier mit einer fast vollständigen Umkehrung der uns geläufigen Alkalikationenreihe zu tun, einer Erscheinung, die wir noch einigemal bei anderen Anionen zu verzeichnen haben, so bei den **Chromaten**:

K· <	Na·
0,8198	0,8084

bei den **Thiosulfaten**:

K· <	Na·
16,37	9,57

bei den **Telluraten**:

K· <	Na·
0,145	0,115

bei den **Telluriten**:

Na· <	K·
0,0042	0,0150

bei den **Molybdaten**:

K· <	Na·[1]
9,90	9,00

bei den **Borfluoriden**:

K· <	Na·
1,76	0,333

bei den **Salizylaten**:

K. <	Na·
0,465	0,271

bei den **Oxalaten**:

NH_4· <	K· <	Na·
> 5,76	5,22	> 4,51

Bei den **Nitraten** trifft dies Verhalten ebenfalls zu — jedoch ist nur die Stellung des K· abnorm. Ihre Toxizitätsskala lautet:

---

1) Die hohe Toxizität des Ammoniummolybdats $(NH_4)_6Mo_7O_{24} + 4$ aq, die 0,009 beträgt, ist wahrscheinlich auf den hohen Oxydationsgrad dieses Polymolybdats zurückzuführen.

Tabelle XXV.
Toxizitätsskala der Kationen bei Nitraten.

Gewöhnliche

Kation	Wert	Kation	Wert
K·	> 17,45	Nd···	0,2550
Na·	15,80	Pb··	0,1620
NH_4·	11,00	Zn··	0,1394
Li·	10,11	Be··	0,1270
Mg··	3,64	Ce···	0,0840
Sr··	2,55	Zr····	0,0800
Ca··	2,12	Ni··	0,0470
Ba··	> 1,78	Co··	0,0379
Th····	0,4500	Cd··	0,0302
Y···	0,2980	Ag·	0,0017
Tl·	0,2850		

Korrigierte

Kation	Wert	Kation	Wert
K·	> 17,45	Pb··/2	0,3240
Na·	15,80	Tl·	> 0,2850
NH_4	11,0	Be··/2	0,2540
Li·	10,11	Ce···/3	0,2520
Mg··/2	7,28	Zr····/4	0,2400
Sr··/2	5,10	Ni··/2	0,0940
Ca··/2	4,24	Co··/2	0,0758
Ba··/2	> 3,56	Cd··/2	0,0604
Th····/4	1,80	Ag·	0,0017
Y···/3	0,8940		
Nd···/3	0,7650		

Wir konstruieren daraus die gewöhnliche Reihe:

$$K < Na < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Th < Y < Tl < Nd < Pb < Zn < Be < Ce < Zr < Ni < Co < Cd < Ag.$$

und die korrigierte Reihe (fast identisch):

$$K < Na < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Th < Y < Nd < Pb < Tl < Be < Ce < Zr < Ni < Co < Cd < Ag.$$

Den ersten Abschnitt der Skala bilden die Alkalikationen, darunter das K an abnormer Stelle, es folgen die Erdalkalikationen mit einer Verschiebung des Sr — dann die anderen, ähnlich wie bei den Chloriden. Zu bemerken ist der besonders hohe Wert des Ag (das natürlich in NaCl-freiem Nährboden zur Untersuchung gelangte).

Für Sulfate erhalten wir folgende Kationenreihen:

Tabelle XXVI.
Toxizitätsskala der Kationen der Sulfate.

Gewöhnliche

Kation	Wert	Kation	Wert
Mg··	22,56	Zn··	0,1046
Na·	> 13,25	Al···	0,0960
Li·	> 7,33	Cd··	0,0530
Mn··	1,31	Cu··	0,0222
Fe··	0,5620	Co··	0,0218
Be··	0,1530		

Korrigierte

Kation	Wert	Kation	Wert
Mg··/2	45,12	Al···/3	0,2880
Na·	> 13,25	Zn··/2	0,2092
Li·	> 7,33	Cd··/2	0,1060
Mn··/2	2,62	Cu··/2	0,0444
Fe··/2	1,1240	Co··/2	0,0436
Be··/2	0,3060		

Die gewöhnliche Reihe lautet also:

$$Mg < Na < Li < Mn^{\cdot\cdot} < Fe^{\cdot\cdot} < Be < Zn < Al < Cd < Cu < Ca,$$

die korrigierte (fast identisch):

$$Mg < Na < Li < Mn^{\cdot\cdot} < Fe^{\cdot\cdot} < Be < Al < Zn < Cd < Cu < Ca.$$

Auffallend erscheint zunächst die Stellung des Mg, das vor den Alkalikationen zu stehen kommt — diese Stellung ist jedoch unsicher mit Rücksicht darauf, daß beim Na_2SO_4 und Li_2SO_4 wegen der mangelhaften Löslichkeit die wirkliche Hemmungsgrenze nicht erreicht werden

konnte. Das $Be^{\cdot\cdot}$ steht wieder wie bei den Chloriden beim $Al^{\cdot\cdot\cdot}$, mit dem es auch sonst Aehnlichkeit aufweist. Die übrigen Kationen wie bei den Chloriden.

Bei den Azetaten fanden wir die normale Relation:

$$\begin{array}{ccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & Ca^{\cdot\cdot} \\ 18{,}92 & & 11{,}70 & & 5{,}66 \end{array}$$

ebenso bei den Tartraten:

$$\begin{array}{ccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & NH_4^{\cdot} \\ 12{,}32 & & 11{,}65 & & 10{,}55 \end{array}$$

bei den Pyrosulfaten:

$$\begin{array}{ccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} \\ 0{,}160 & & 0{,}124 \end{array}$$

bei den Ferrocyaniden:

$$\begin{array}{ccccccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & Ca^{\cdot\cdot} & < & Ba^{\cdot\cdot} & < & NH_4^{\cdot} \\ >6{,}07 & & >4{,}35 & & 2{,}30 & & >1{,}92 & & 1{,}80 \end{array}$$

und den Ferricyaniden:

$$\begin{array}{ccccccc} Ca^{\cdot\cdot} & < & K^{\cdot} & < & Ba^{\cdot\cdot} & < & NH_4^{\cdot} \\ 0{,}242 & & 0{,}189 & & 0{,}145 & & 0{,}115 \end{array}$$

Bei den 2 letzten Reihen sehen wir die Gruppen der Alkali- und Erdalkalimetalle, die bei den Halogeniden einander folgen, ineinander geschoben.

Bei den Oxalaten finden wir:

$$\begin{array}{ccccccc} NH_4^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & Na^{\cdot} & < & Li^{\cdot} \\ >5{,}76 & & 5{,}22 & & >4{,}51 & & >2{,}67 \end{array}$$

bei den Citraten:

$$\begin{array}{ccccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & Li^{\cdot} & < & NH_4^{\cdot} \\ 4{,}43 & & 3{,}68 & & 2{,}196 & & 0{,}4664 \end{array}$$

Den letzteren Wert möchte ich als exorbitant hoch bezeichnen.

Wir wollen nunmehr, ebenso wie wir früher bei den Anionen gemacht haben, einen Gesamtvergleich der Toxizität verschiedener Kationen anstellen, und zwar unter Benutzung einer analogen Berechnungsweise. Wir erhalten dann folgende Relationen (die eingeklammerte Ziffer bedeutet auch hier die Anzahl der Ziffern, d. h. der herangezogenen Anionen, auf der der Vergleich basiert):

1) $$\begin{array}{ccc} Na & < & K^{\cdot} \\ 133{,}6754 & & 129{,}7698 \end{array} \quad (20)$$

2) $$\begin{array}{ccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & NH_4^{\cdot} \\ 87{,}6970 & & 82{,}3390 & & 68{,}5500 \end{array} \quad (10)$$

3) $$\begin{array}{ccccccccc} Na^{\cdot} & < & K^{\cdot} & < & NH_4^{\cdot} & < & Li^{\cdot} & < & Ca^{\cdot\cdot} \\ 55{,}877 & & 55{,}344 & & 44{,}500 & & 39{,}604 & & 19{,}932 \end{array} \quad (5)$$

4) $$\begin{array}{ccc} Li^{\cdot} & < & Mg^{\cdot\cdot} \\ 46{,}32 & & 40{,}80 \end{array} \quad (5)$$

5) $$\begin{array}{ccccccccccccc} Mg^{\cdot\cdot} & < & Sr^{\cdot\cdot} & < & Ca^{\cdot\cdot} & < & Ba^{\cdot\cdot} & < & Zn^{\cdot\cdot} & < & Co^{\cdot\cdot} & < & Cd^{\cdot\cdot} \\ 20{,}40 & & 13{,}59 & & 12{,}356 & & 7{,}642 & & 0{,}4878 & & 0{,}1280 & & 0{,}1275 \end{array} \quad (5)$$

6) $$\begin{array}{ccccc} Zn^{\cdot\cdot} & < & Cd^{\cdot\cdot} & < & Co^{\cdot\cdot} \\ 0{,}5924 & & 0{,}1805 & & 0{,}1498 \end{array} \quad (6)$$

7) $$\begin{array}{ccc} Fe^{\cdot\cdot} & < & Ni^{\cdot\cdot} \\ 0{,}8704 & & 0{,}1256 \end{array} \quad (3)$$

8) $$\begin{array}{ccc} Be^{\cdot\cdot} & < & Ni^{\cdot\cdot} \\ 0{,}3421 & & 0{,}1253 \end{array} \quad (3)$$

9) $$\begin{array}{ccccc} Fe^{\cdot\cdot} & < & Zn^{\cdot\cdot} & < & Be^{\cdot\cdot} \\ 0{,}7140 & & 0{,}3508 & & 0{,}2151 \end{array} \quad (2)$$

10) $$\begin{array}{ccc} Ni^{\cdot\cdot} & < & Co^{\cdot\cdot} \\ 0{,}1699 & & 0{,}1047 \end{array} \quad (4)$$

11) $$\begin{array}{ccc} Zn^{\cdot\cdot} & < & Al^{\cdot\cdot\cdot} \\ 0{,}6188 & & 0{,}6123 \end{array} \quad (3)$$

12) $$\begin{array}{ccccccccccccccc} Ce^{\cdot\cdot\cdot} & < & Fe^{\cdot\cdot} & < & Zn^{\cdot\cdot} & < & Ni^{\cdot\cdot} & < & Cd^{\cdot\cdot} & < & Tl^{\cdot\cdot} & < & Co^{\cdot\cdot} & < & Hg^{\cdot\cdot} \\ 1{,}8708 & & 0{,}6168 & & 0{,}3912 & & 0{,}1778 & & 0{,}1006 & & >0{,}0944 & & 0{,}0900 & & 0{,}0124 \end{array} \quad (2)$$

13) $$\begin{array}{ccc} Mn^{\cdot\cdot} & < & Cu^{\cdot\cdot} \\ 2{,}215 & & 0{,}0735 \end{array} \quad (2)$$

14) $$\begin{array}{ccccccccc} Pb^{\cdot\cdot} & < & Be^{\cdot\cdot} & < & Tl^{\cdot\cdot} & < & Ni^{\cdot\cdot} & < & Cd^{\cdot\cdot} \\ >0{,}4104 & & 0{,}3782 & & >0{,}337 & & 0{,}1566 & & 0{,}1356 \end{array}$$

Kombiniert man diese Reihen untereinander mit den oben angeführten Einzelreihen der Kationen, so gelangt man zu folgender Gesamtreihe, die, wie hier wieder betont werden muß, ihrer Entstehungsweise gemäß nur einen approximativen Zuverlässigkeitswert beanspruchen darf:

$$Na^{\cdot} < K^{\cdot} < NH_4^{\cdot} < Li^{\cdot} < Mg^{\cdot\cdot} < Sr^{\cdot\cdot} < Ca^{\cdot\cdot} < Ba^{\cdot\cdot} < Mn^{\cdot\cdot} < Ce^{\cdot\cdot\cdot} < Th^{\cdot\cdot\cdot\cdot} < Fe^{\cdot\cdot}$$
$$< Y^{\cdot\cdot\cdot} < Cr^{\cdot\cdot} < UO_2^{\cdot\cdot} < Zn^{\cdot\cdot} < Fe^{\cdot\cdot} < Ti^{\cdot\cdot\cdot\cdot} < Be^{\cdot\cdot} < Al^{\cdot\cdot\cdot} < Nd^{\cdot\cdot\cdot} < Pb^{\cdot\cdot} < Cu^{\cdot\cdot} < Tl^{\cdot}$$
$$< Zr^{\cdot\cdot\cdot\cdot} < Ni^{\cdot\cdot} < Cd^{\cdot\cdot} < Co^{\cdot\cdot} < Au^{\cdot\cdot\cdot} < Pt^{\cdot\cdot\cdot\cdot} < Hg^{\cdot\cdot} < Ag^{\cdot}.$$

Auch hier sehen wir die Regeln zutreffen, die wir bereits bei den Einzelreihen feststellen konnten: den Anfang bilden die Alkalikationen in gewohnter Reihenfolge, dann kommen die Erdalkalikationen mit Umstellung des $Sr^{\cdot\cdot}$, das $Li^{\cdot}$ steht beim $Mg^{\cdot\cdot}$, mit dem es auch sonst verwandt erscheint, ebenso das $Be^{\cdot\cdot}$ beim $Al^{\cdot\cdot\cdot}$, zu dem es hinüberleitet aus der II. Gruppe in die III. Als Analoga seien angeführt Kationenreihen der Toxizität, die von anderen Forschern an anderen Objekten gewonnen wurden. Nach den Zahlen von Kiß läßt sich für die Hemmung der Hefegärung aufstellen (ungefähr):

$$Li < K < Na < Rb < Cs < Ca,\ Sr,\ Ba < Mg < Zn,\ Cd < Mn,\ Fe < Co < Ni < Y$$
$$La < Cr < Cu < Ag < Au < UO_2 < Hg.$$

Milchsäuregärung wird nach Richet gehemmt durch:

$$K < Mg < Ca < Li < Rb < Sr < Fe < Ba < Mn < Zn < UO_2 < Pb < Ni < Co$$
$$Cu < Tl < Cd < Hg,\ Ag.$$

Für die Entwickelungshemmung von Luftbakterien haben wir nach Kiß:

$$K < Na < Rb < Li < Ca < Sr < Ba < Mg < Cs < Mn < Cu < Hg,$$

nach demselben Forscher für Entwickelungshemmung von Coli:

$$Na,\ K < Li < Ca,\ Sr,\ Ba,\ Mg.$$

Neben zahlreichen durch die Verschiedenheit der Objekte und der Untersuchungsmethoden gerechtfertigten Abweichungen finden wir also in großen Zügen eine nicht zu verkennende Aehnlichkeit der Reihen, die auf allgemeine Gesetzmäßigkeiten hinweist.

Haben wir bis jetzt uns bestrebt, die Anionen und Kationen nach ihrem Toxizitätsgrad zu Reihen anzuordnen, so dürfen wir uns doch nicht verhehlen, daß damit nur eine zusammenfassende Beschreibung des vorliegenden Versuchsmaterials, nicht aber zugleich eine Erklärung desselben gegeben ist. Um die Hoffnungen nach dieser Richtung nicht allzu hoch zu spannen, sei hier schon vorwegs bemerkt, daß wir von einer erschöpfenden Erklärung von Vergiftungsvorgängen noch recht weit entfernt sind und daß also höchstens eine Diskussion möglicher Erklärungsversuche auf Grund der gesammelten Tatsachen ausführbar erscheint. In der Heranziehung der physiologischen und chemisch-physikalischen Ionenreihen lag bereits ein Hinweis auf eine der Erklärungsmöglichkeiten — wohl derzeit die wichtigste. Es ergibt sich nunmehr die Notwendigkeit, diese sowohl als auch andere auf ihre Anwendbarkeit zu prüfen. Praktische Interessen der Vernichtung der Infektionserreger, sei es in der Außenwelt, sei es im infizierten Organismus, sodann die Aufgaben der Konservierung von Nahrungs- und Genußmitteln waren bisher meist der Ausgangspunkt von Desinfektionsforschungen. Die ziemlich spärlichen Arbeiten, die sich mit dem Mechanismus der Giftaufnahme und der Giftwirkung der Desinfizientien befassen, sollen weiter unten Berücksichtigung finden. Dabei tunlichst auch diejenigen, die prinzipielle allgemein-toxikologische Fragen behandeln, soweit sie Aufklärungen für unser Spezialgebiet versprechen.

Die erste Frage, die man sich wird stellen müssen, lautet, ob Salze in die Bakterienzelle eindringen müssen, um toxische Wirkungen auf dieselbe zu entfalten, oder ob ihre Anwesenheit im Medium bereits dazu genügt. Eine derartige Fragestellung könnte beim ersten Anblick paradox erscheinen, sind wir doch gewohnt, Giftwirkung als an Giftaufnahme gebunden uns vorzustellen. Theoretisch erscheint jedoch eine derartige Kontaktwirkung ohne Giftaufnahme denkbar. So hat Bethe an mit Neutralrot gefärbten Medusen überzeugend dargetan, daß dieselben durch Säure- bzw. Laugenzusatz zum Wasser stark geschädigt werden können, ohne daß eine Aenderung ihres Farbentons den Eintritt von H·- bzw. OH'-Ionen in das Protoplasma anzeigen würde. Aehnliches fand Warburg an neutralrotgefärbten Seeigeleiern; hier verursacht Zusatz von Lauge zum Meerwasser einen enormen Anstieg des Sauerstoffverbrauches, ohne daß Hydroxylionen in das Eiinnere eindringen würden, es handelt sich demnach um eine reine Oberflächenwirkung. Sodann hat Overton für eine Reihe von Kaliumsalzen den Nachweis geführt, daß dieselben Froschmuskeln lähmen, trotzdem sie in diese nicht eindringen können, daß also bereits die Kontaktwirkung auf die Plasmahaut genügt, um tiefgreifende Funktionsänderung zu bewirken. Nach Mansfeld und Bosányi narkotisieren Mg-Salze, ohne in Nervenzellen einzudringen, also lediglich durch Beeinflussung der Plasmahaut. Auch Loeb und Lillie sprechen von toxischen Wirkungen, die lediglich durch Permeabilitätsänderungen der Plasmahaut zustande kommen ohne Eindringen der Salze. Was Bakterien betrifft, hat A. Fischer bekanntlich gezeigt, daß viele Bakterienarten durch hypertonische Neutralsalzlösungen sich plasmolysieren lassen. Von Baumgarten und seinen Schülern sowie von A. Fischer selbst ist dann mit großem Nachdruck auf die deletäre Rolle hingewiesen worden, die die Plasmolyse im Bakterienleben spielen kann, ja es werden sogar in großer Ueberschätzung dieses Faktors die Erfolge der Serumbakterizidie — wie sich gezeigt hat, fälschlich — darauf zurückgeführt. Es wäre nun denkbar, daß die plasmolysierten Bakterien derart in ihren Lebensvorgängen geschädigt würden (besonders in ihrer Ernährung), daß daraus Entwickelungshemmung bzw. Abtötung resultieren könnte. Einer derartigen Auffassung stellen jedoch gewichtige Bedenken sich entgegen. Erstens werden bekanntlich nicht alle Bakterienarten plasmolysiert, sondern nur ein Teil davon — und zwar fast ausnahmslos gramnegative Arten, worauf Brudny zuerst hingewiesen hat —, während alle untersuchten Bakterienarten in mehr oder minder ausgesprochener Weise der entwickelungshemmenden bzw. abtötenden Wirkung der Neutralsalze unterworfen sind. Sodann hat schon A. Fischer darauf hingewiesen, daß die Plasmolyse ein reversibler Vorgang ist, daß also die als ihre Ursache angenommene Impermeabilität des Protoplasten für das Salz nur eine relative ist, so daß allmählich infolge des Eintritts des Salzes in die Zelle ein Ausgleich zwischen osmotischem Außen- und Innendruck angebahnt wird, bzw. der Protoplast durch entsprechende biochemische Vorgänge (Anatonose) dem osmotischen Ueberdruck sich anpaßt. Gerade bei unserer Versuchsanordnung mit der längeren Einwirkungsdauer und in Anwesenheit genügender Mengen von Nährstoffen erscheinen solche Ausgleichsvorgänge sehr plausibel. Endlich spricht noch ein wichtiger Grund gegen die rein osmotische Auffassung der toxischen Neutralsalzwirkungen auf Bakterien. Diese Hypothese postuliert nämlich, daß eine gleiche Anzahl Teilchen (Moleküle bzw. Ionen) verschiedener Salze gemäß

der Avogadroschen Regel gleiche Wirkungen ausüben, was in unserem Fall offensichtlich nicht zutrifft. Die physiologischen osmotischen Wirkungen werden meist auf Salze beschränkt, die nicht nur in chemischem Sinne „neutral“ sind, d. h. keine freien H'- oder OH'-Ionen abspalten, sondern auch in physiologischem Sinne „neutral“, d. h. atoxisch oder sehr schwach toxisch. Aber selbst wenn wir diese Einschränkung akzeptieren, wenn wir also von den enormen Toxizitätsunterschieden absehen, die die untersuchten Salze untereinander aufweisen, und nur die Neutralsalze sensu strictiori berücksichtigen, so finden wir auch hier nicht unerhebliche und mit gewisser Gesetzmäßigkeit wiederkehrende Differenzen der Toxizität, die sich kaum in den Rahmen der osmotischen Hypothese unterbringen lassen. Dieselbe Ueberlegung gilt natürlich, wie Kiß mit Recht ausgeführt hat, auch für die Versuchsergebnisse von Wladimiroff, der aus seinen Versuchen über die Hemmung der Beweglichkeit der Bakterien die unbegründete Folgerung hat ziehen wollen, daß äquimolekulare Neutralsalzlösungen in gleichem Maße hemmend wirken. In Wirklichkeit sind auch seine Ergebnisse nicht gut mit der osmotischen Hypothese in Einklang zu bringen, lassen sich vielmehr viel besser auf Grund kolloid-chemischer Theorien deuten. Die hier geäußerten Bedenken, die früher bereits von Kiß sowie von Verf. für die Hämolyse, von Verf. und Okolska für die Desinfektion begründet wurden, schließen natürlich nicht aus, daß osmotische Störungen einen gewissen Anteil an der toxischen Salzwirkung (besonders bei empfindlichen Arten, wie Cholera) haben können — entscheidend dürfte aber dieser Anteil nach dem Gesagten kaum sein.

Wir werden demgemäß auch bei Neutralsalzen geneigt sein, ihren Wirkungsort zum Teil in die Bakterienzelle selbst zu verlegen — eine Annahme, die bei stark toxischen Salzen ohne weiteres plausibel erschien. In dieser Auffassung werden wir vor allem bestärkt durch Ergebnisse von Untersuchungen an anderen Zellarten, besonders an isolierten, wie Erythrozyten, die, wie die Ergebnisse der Immunitätsforschung, der Hämolyse- und der Desinfektionslehre zeigen, mit Vorteil auf die Bakterien übertragen werden können. Durch die Arbeiten von Loeb, Hamburger und Bubanovic, Kiß, Verf., Kozawa, Masing, Jacobsthal und Schilling u. a. ist gezeigt worden, daß Erythrozyten für Salze permeabel sind und, was noch wichtiger erscheint, auch für Ionen, und zwar sowohl Anionen wie Kationen. Auch Erfahrungen an anderen Kleinlebewesen (Traube, Mengarini und Scala), an Eiern (Loeb u. a.), Phagozyten (Hamburger) lassen eine zeitlich und quantitativ variierende Permeabilität für Salze bzw. Ionen annehmen. Es wäre müßig, weil unkontrollierbar, darüber Vermutungen aufzustellen, ob die Salzaufnahme auf den ganzen Protoplasten sich erstreckt, oder ob sie nur die (hypothetische) Plasmahaut betrifft (als „Membrangift“ im Sinne Straubs). Wahrscheinlich dürfte beides zutreffen. Auch darüber läßt sich momentan keine Entscheidung treffen, wie die Salzwirkung zustande kommt, und zwar ob die bloße Anwesenheit des Salzes im Protoplasma genügt, um die toxischen Wirkungen auszulösen, oder ob eine adsorptive bzw. chemische Bindung an das Protoplasma erfolgen muß. Die letztere Annahme hat bekanntlich durch die Untersuchungen von Loeb, Richards, Robertson, Pauli u. a. viel an Wahrscheinlichkeit gewonnen, indem die Bildung von mehr oder weniger reversiblen „Ionenproteiden“ recht gut zur Erklärung von physiologischen und toxikologischen Salzwirkungen sich eignet. Freilich

wird man bei der chemischen Mannigfaltigkeit der in Betracht kommenden Verbindungen (sofern man sich nicht auf die „Neutralsalze“ sensu strictiori beschränkt) nicht in allen Fällen ein und denselben Mechanismus der Wirkung erwarten dürfen — es können vielmehr auch energischere chemische Einwirkungen, wie Oxydation, Reduktion wirksam sein.

Jedenfalls scheinen im Mittelpunkt der meisten Salzwirkungen kolloidchemische Vorgänge zu stehen, die in Aenderungen der Dispersität der Biokolloide ihren Ausdruck finden. Quellung und Entquellung bzw. ihr höherer Grad, die Fällung sind also das wichtigste Moment an den physiologischen Salz- bzw. Ionenwirkungen, indem sie ein Lebenssubstrat mit geänderten Funktionen schaffen. Dabei braucht man natürlich nicht immer gleich an extreme Veränderungen zu denken, wie diejenigen, die wir in vitro beobachten — auch kleine Verschiebungen im Wasserbindungszustand scheinen befähigt, sich in Funktionsänderungen kundzugeben.

Es erscheint mir weiter angebracht, darauf hinzuweisen, daß nicht nur Entquellung, wie von mancher Seite besonders hervorgehoben wurde, sondern auch Quellungsvorgänge wichtige Störungen der Lebensfunktionen bedingen können. Nach der Analogie mit den Zustandsänderungen der Biokolloide in vitro zu urteilen, gibt es manche Funktionen bzw. Zellarten, die besonders für Entquellung sich empfindlich zeigen, so z. B. die Muskelerregbarkeit — andere wieder werden durch Quellung besonders affiziert, so die Flimmerbewegung, die Integrität von Erythrozyten, die Parthenogenese und Integrität mancher Eier, die Phagozytose isolierter Leukozyten. In unserem Fall, wo es sich um die Gesamtlebensfunktionen von Kleinlebewesen handelt, erscheint es als sehr plausibel, daß beide Arten von Veränderungen toxisch wirken können, sei es durch Beeinflussung verschiedener Teilsubstrate in der Bakterienzelle, sei es sogar durch Einwirkung (natürlich nicht gleichzeitige) auf ein und dasselbe Substrat. Man wird anstandslos sich vorstellen können, daß es für jede Zellart oder, um genauer zu sprechen, für jedes funktionierende Lebenssubstrat (es kann deren selbst in der Bakterienzelle vielleicht mehrere verschiedene geben) am besten bei einem gewissen, streng umschriebenen Quellungszustand seine Funktionen ausübt und daß jede Abweichung davon — nach welcher Seite immer sie erfolgen mag — zu Störungen der Funktion führt, die gegebenenfalls, wenn sie eine gewisse Größe erreichen, mit der Fortdauer der Funktion, ja sogar des Lebens unvereinbar sein können. Besteht eine besonders ausgesprochene Quellungs- oder Entquellungsempfindlichkeit, so wird man Reihen bekommen, die mehr oder minder genau an die Quellungs- bzw. Fällungsreihen der Biokolloide in vitro sich anlehnen — auch in solchen Fällen jedoch läßt sich daneben eine weniger prägnante Empfindlichkeit für den entgegengesetzten kolloidchemischen Vorgang nachweisen. Ist Empfindlichkeit für beide Arten von Dispersitätsänderungen in ungefähr gleichem Maße vorhanden, so wird man nicht verwundert sein, zu finden, daß, je stärker ein Stoff quellend oder je stärker fällend er auf Biokolloide einwirkt, desto größer seine Toxizität ist. Diese Auffassung, daß sowohl fällende als auch quellende Agenzien als Bakteriengifte fungieren können, findet ein Analogon in der Antikörpertheorie von M. Nicolle; dieser Forscher behauptet bekanntlich, daß die Antikörper Mikroben auf zweierlei Weise beeinflussen können und zwar durch Koagulation oder durch Lyse, Vorgänge, die mit Fällung bzw. Quellung von Biokolloiden innig verbunden sind.

Man wird ferner nicht umhin können, sich die Frage vorzulegen, ob es die Salzmoleküle als solche sind, die in unseren Versuchen sich wirksam erweisen, oder ob es ihre Ionen sind. Wir haben oben unsere Betrachtungen über die Toxizität der Salze auf die vorläufig unbewiesene Hypothese gestützt, daß dieselbe eine Additivwirkung der die Salze bildenden Ionen ist. Unter den verschiedenen, zu den Versuchen herangezogenen Salzen bestehen bekanntlich weitgehende Differenzen ihres Dissoziationsgrades — auch bei ein und demselben Salz wechselt er bekanntermaßen mit der Konzentration.

Die „neutralsten" (im physiologisch-toxikologischen Sinne) Salze sind in stark verdünnten Lösungen zwar fast total dissoziiert, in konzentrierten Lösungen jedoch, wie sie für Entwickelungshemmung in Betracht kommen, ist ein beträchtlicher Anteil undissoziierter Moleküle enthalten, die gegebenfalls neben den Ionen als solche wirken könnten. Freilich ist dabei in Erwägung zu ziehen, daß die adsorptive oder chemische Bindung von Ionen an das Protoplasma das Gleichgewicht zwischen Molekülen und Ionen zugunsten einer weitergehenden Dissoziation verschieben kann. Das gilt insbesondere für die zum Teil schwach dissoziierten, aber stark toxischen Salze, weil hier mit der Zeit die Reversibilität der Ionen-Protoplasmabindung starke Einbuße leidet, was eine weitere Abdissoziation von Ionen und eine Ueberladung des Protoplasmas mit denselben zur Folge haben wird. Wenn man also auch die Möglichkeit einer toxischen Wirkung von unzersetzten Molekülen ohne weiteres zugeben muß (das lehren uns ja die toxischen Wirkungen von Nichtelektrolyten), so wird man doch in vielen Fällen mit weiteren, am Protoplasma erfolgenden adsorptiven oder chemischen Spaltungen der Moleküle zu rechnen haben. Dadurch wird natürlich die unseren Betrachtungen zugrunde gelegte Annahme einer toxischen Additivwirkung von Ionen bekräftigt und besser begründet.

Von Dreser, Scheurlen und Spiro, Maillard, Krönig und Paul, Sabbatani ist bekanntlich die Bedeutung der elektrolytischen Dissoziation für die Intensität toxischer Vorgänge hervorgehoben worden. Bei Salzen mit gemeinsamem (toxischen) Kation soll demnach dasjenige am stärksten wirken, das am stärksten dissoziiert ist. In unseren Versuchen konnte eine derartige Gesetzmäßigkeit nicht festgestellt werden. Das liegt sicher zum Teil an zeitlichen Verhältnissen der Versuchsanordnung. Krönig und Paul maßen die Abtötungsgeschwindigkeiten der verschiedenen Salze bei meist kurzer Einwirkungsdauer. In unseren Hemmungsversuchen, die über Tage sich hinziehen, können die Verschiedenheiten der am Anfang des Versuches zur Verfügung stehenden Ionenmenge durch den oben skizzierten Mechanismus der sukzessiven Ionenabspaltung ausgeglichen werden, so daß im Endresultat die Differenzen des Dissoziationsgrades nicht zum Ausdruck gelangen. Das stimmt ja auch mit den Ergebnissen von Krönig und Paul überein, die bei der Entwickelungshemmung den Einfluß des Dissoziationsgrades zurücktreten sahen. Für diese Auffassung sprechen auch die eigentümlichen Toxizitätsverhältnisse der Co-Salze, wo das am schwersten spaltbare komplexe Kobalticyankalium die geringste Toxizität aufweist, die leichter spaltbaren komplexen Kobaltsalze eine mittlere, die einfachen Salze die größte. Das würde darauf hinweisen, daß zwar eine weitgehende Dissoziation nicht nötig ist zur Entfaltung höherer Toxizität, daß aber die Abspaltbarkeit des betreffenden giftigen Ions im Prinzip gegeben sein muß, bzw. daß ihr Grad den

Toxizitätsgrad mitbeeinflußt. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre vielleicht in der Annahme gegeben, daß auch die undissoziierten Moleküle an der toxischen Wirkung beteiligt sind. Zu ähnlichen Schlüssen führte übrigens die Untersuchung von Säurewirkungen, auf die näher einzugehen ich mir versagen muß, die aber ergeben hat, daß nicht allein der Gehalt an H·-Ionen den Wirkungsgrad verschiedener Säuren bedingt. Nach Richards, der die Geschmackswirkung verschiedener Säuren geprüft hat, „ist der Grund für diese Diskrepanz (zwischen erwarteter und gefundener Wirksamkeit schwach dissoziierter Säuren) nicht klar, wenn nicht die Tätigkeit des Schmeckens den dissoziierten Teil der Säure entfernt und so weitere Dissoziation ermöglicht, oder wenn die nicht dissoziierte Säure einen Geschmack besitzt, welcher dem der Wasserstoffionen, aber schwächer ähnelt“. Wir müssen also Robertson beipflichten, wenn er die dahin gehenden Befunde in den Worten zusammenfaßt: „Wir können daraus schließen, daß zwar Ionisierungsvorgänge bei der Wirkung von Elektrolyten auf die lebende Materie von äußerster Bedeutung sind, daß aber doch die physiologischen Wirkungen von Elektrolyten nicht notwendigerweise ausschließlich Ionenwirkungen sind.“

Wir wollen jetzt weiter an die Frage herantreten, welche Eigenschaften der verschiedenen Ionen sie dazu befähigen, ihre toxischen Effekte auszuüben, bzw. ihren verschiedenen Toxizitätsgrad bedingen. Von vornherein ist hier zu bemerken, daß vergleichend-toxikologische Untersuchungen an verschiedensten Objekten, tierischen und pflanzlichen, ganzen Organismen und einzelnen Geweben oder isolierten Zellarten, ausgeführt wurden und daß es nicht ohne weiteres angeht, die an einem Objekt gefundenen Gesetzmäßigkeiten auf anders geartete Objekte zu übertragen bzw. Erklärungsversuche, die einer Beobachtungsreihe widerspruchslos sich anpassen, einer anderen aufzwingen zu wollen. Insbesondere sind die an Mikroorganismen gewonnenen Befunde nicht gleichwertig mit jenen, die sich auf die toxische Allgemeinwirkung bei höheren Tieren beziehen, wo doch ganz besondere Modalitäten der Giftaufnahme, eigene Abwehrmechanismen funktionieren. Ebenso können sie nicht vorbehaltlos mit toxikologischen Befunden an funktionell wie histologisch hochspezialisierten Geweben, wie Muskel oder Nerven, verglichen werden. Es sind daher nur allgemeine Uebereinstimmungen in den Grundzügen zu erwarten, im Detail werden uns Abweichungen nicht wundernehmen, sondern höchstens zur Eruierung ihrer Grundlagen aneifern — auch Sondererscheinungen, wie die Herzgiftigkeit der K·-Salze oder die extreme Toxizität des CN' für höhere Säugetiere, dürfen uns nicht überraschen.

Der erste, welcher ein chemisch rationelles System von Giftwirkungen aufzustellen versucht hat, war Blake. Nach seinen Versuchen, die meist auf intravenöser Giftapplikation beruhten, sind die toxischen Salzwirkungen nur durch den elektropositiven Anteil bestimmt, während das damit verbundene Säureradikal ziemlich belanglos ist in bezug auf Toxizität. In dieser Fassung trifft der Satz nach unseren Versuchen nicht zu, jedenfalls ist aber zuzugeben, daß der Einfluß der Kationen auf die Toxizität der Salze ein größerer ist als derjenige der Anionen. So ist z. B., wenn wir die Na-Salze nehmen, das am stärksten wirksame Na_3Sb_4 ca. 280mal toxischer als das ungiftigste NaH_2PO_2; wenn wir dagegen etwa die Nitrate betrachten, so ist das $AgNO_3$ ca 10 000mal toxischer als das ungiftigste KNO_3. Sodann meint Blake, daß innerhalb der isomorphen Gruppen die toxische Wirkung um so stärker ist, je höher das Atomgewicht des

betreffenden Metalls. Nach abnehmender Giftigkeit ordnet er die Metalle in folgender Reihe an:

$$Au > Fe''' > Ce'''' < Al > Di > Be > Pd > La > Ag > Th > Pt > Ce''' > Ba > Cd > Pb > Rb > Cu < Co > Ni > Zn > Fe'' > Sr > Ca > Mg > Li.$$

Innerhalb der isomorphen Gruppen findet Blake folgende Uebereinstimmung zwischen Ansteigen des Atomgewichts und der Toxizität (gemessen an der letalen Dosis pro 1 kg Tiergewicht):

	At.-Gew.	Dos. let.
Li	7	1,2
Rb	85	0,12
Cs	133	0,12
Ag	108	0,028
Au	196	0,003
Be	9	0,023
Al	27	0,007
Fe'''	56	0,004
Y	90	0,004
Ce'''	140	0,005
Mg	24	0,97
Fe''	56	0,32
Ni	58	0,18
Co	58	0,17
Cu	63	0,17

	At.-Gew.	Dos. let.
Zn	65	0,18
Cd	112	0,085
Ca	40	0,50
Sr	87	0,38
Ba	136	0,08
Ce''''	140	0,062
Th	231	0,034
La	139	0,025
Di	147	0,017
Pd	106	0,008
Pt	195	0,027
Pb	200	0,110

Wenn auch, wie wir sehen, die Uebereinstimmung keine lückenlose ist, so müssen wir doch beim Vergleich mit unserer allgemeinen Kationenreihe eine gewisse Analogie zugeben. Blake war auch der erste, der auf die interessante Tatsache hinwies, daß im menschlichen Körper nur ein- und zweiwertige Metalle vorkommen (mit Ausnahme des Fe, das aber mit Hämoglobin maskiert ist). Auch wir haben in unserer Kationenreihe die Alkali- und Erdalkalimetalle als ungiftigste Kationen kennen gelernt.

An die Hypothese von Blake, die übrigens viel kritisiert wurde, schließt sich diejenige von Kiß an, der umfangreiche und verdienstvolle Studien über Hämolyse, Gärungshemmung und Entwickelungshemmung von Bakterien durch Salze angestellt hat. Nach Kiß zeichnen sich die giftigen Elemente durch besonders kleine Atomvolumina aus. Zeichnet man in ein Ordinatensystem nach L. Meyer die Atomgewichte der Elemente als Abszissen, ihre Atomvolumina (Atomgewicht, dividiert durch spezifisches Gewicht in festem Zustand) als Ordinaten ein, so bekommt man eine charakteristische wellenförmige, mehrgipfelige Kurve. Die Gipfel dieser Kurve nehmen nach Kiß die unschädlichsten Elemente mit großen Atomvolumina ein (Li, Na, K, Rb, Cs), in den Wellentälern aber am Anfang der aufsteigenden Aeste kommen die hochtoxischen Elemente zu stehen mit den kleinen Atomvolumina (F, Cu, Ru, Rh, Pd, Ag, Os, Ir, Pt, Au, Hg, U); an Stellen, wo mehrere solche Elemente aneinandergereiht vorkommen, wächst die Giftigkeit mit steigendem Atomgewicht und Atomvolumen ($Ru < Rh < Pd < Ag$ sowie $Os < Ir < Pt < Au < Hg$). Die anderen „ungiftigen" Metalle zeigen innerhalb der einzelnen chemischen Gruppen eine mit wachsendem Atomgewicht steigende Toxizität. Die Giftigkeit der Metalle soll nach Kiß mit ihrer Wertigkeit wachsen, so daß zweiwertige etwa zweimal, dreiwertige etwa dreimal stärker wirksam erscheinen und chemisch äquivalente Mengen davon einander in der Toxizität nahestehen.

Wenn wir die Annahmen von Kiß, die auf Versuche mit dem unsrigen nahestehendem Material (Hefegärung) gestützt sind, an unseren

Versuchsergebnissen kontrollieren wollen, so finden wir eine gewisse, aber keineswegs vollständige Uebereinstimmung. Die von ihm als „giftig" bezeichneten Elemente zeichnen sich auch bei uns durch besondere Giftigkeit aus (mit Ausnahme von Cu vielleicht). Bei den anderen wird aber das Ansteigen von Toxizität mit dem Atomgewicht oft vermißt. Ebenso will auch der Zusammenhang zwischen Wertigkeit und Toxizität nicht gut quantitativ stimmen, wenn auch im großen und ganzen, wie schon früher hervorgehoben wurde, die Alkalikationen weniger toxisch sind als die Erdalkalikationen, diese als andere mehrwertige Kationen. Daß chemisch äquivalente Mengen „ungiftiger" (nach Kiß) Kationen nicht isotoxisch sind, beweisen am besten unsere korrigierten Kationenreihen.

Von sonstigen Erklärungsversuchen, die an das periodische System sich anlehnen, sei derjenige von Botkin genannt, der die Ungiftigkeit der Na-Salze im Vergleich zu denjenigen anderer Alkalimetalle darauf zurückführt, daß Na in die erste Nebengruppe gehört, während Li, K, Rb, Cs in die erste Hauptgruppe gehören. Sonst seien noch Bouchardat und Stewart Cooper genannt, die in der Alkalimetallgruppe eine Abschwächung der Wirkung mit steigendem Atomgewicht, in der Halogengruppe dagegen die Reihe feststellen: Fluoride > Jodide > Bromide > Chloride. Athanasiu und Langlois, weisen darauf hin, daß Cd-Salze fast doppelt so giftig sind, wie Zn-Salze, was dem höheren Atomgewicht des Cd entsprechen soll.

Eine vorwiegend auf elektroenergetischen Anschauungen aufgebaute Erklärung hat Mathews versucht. Die Salzwirkungen beruhen nach ihm ausschließlich auf Ionenwirkungen. Die Wirksamkeit von Salzen wird demgemäß von ihrer Dissoziationskonstante mit beeinflußt. Die Ionen wirken auf das Protoplasma dank ihrer elektrischen Ladung, chemische Reizung wird ebenso wie die Fällung von Gewebsproteïnen durch Neutralisation ihrer elektrischen Ladungen bedingt. „Die Ionen der anorganischen und organischen Salze im Protoplasma sind Nichts weiter als kleine, frei sich bewegende Elektroden. Sie reizen daher konstant das Protoplasma vermittelst ihrer Ladungen. Dieselben Gesetze gelten für die Wirkung dieser Ionen, wie für die Wirkung von Elektroden, d. h. die entgegengesetzt geladenen Ionen haben entgegengesetzte Wirkungen; das positive Ion hemmt die meisten Protoplasmaformen, das negative reizt sie. Ebenso wie bei einer Elektrode die chemische Zusammensetzung der Elektrode von geringer Bedeutung ist, ebenso ist die chemische Zusammensetzung des Ions im Vergleich zu der Bedeutung seines elektrischen Zustandes, von geringer Bedeutung". Nach dieser Anschauung entscheidet über den Grad der Toxizität eines Ions sein elektrolytischer Lösungsdruck (Zersetzungsspannung), d. h. die Leichtigkeit, mit der es seine elektrische Ladung an das Protoplasma abgibt. So kam Mathews dazu, die Reizwirkung von Ionen als exponentielle Funktion ihres Lösungsdruckes (bzw. des als Maß dienenden Wilsmoreschen Elektrodenpotentials) auszudrücken — die Reizwirkung eines Salzes aber durch eine komplizierte Formel, die die Lösungstensionen sowie die Wanderungsgeschwindigkeiten des Anions sowie des Kations, ihre äquivalenten Gewichte, den Dissoziationsgrad sowie den Diffusionskoëffizienten des Salzes berücksichtigt. Die Hypothese von Mathews, besonders aber ihre mathematische Fassung ist vielfach kritisiert und als unzureichend verworfen worden. Ihre Hauptschwächen bestehen einerseits in der summarischen Annahme von den polaren phy-

siologischen Gegensätzen zwischen Anionen und Kationen, anderseits in der Vernachlässigung der Eigenart der zu beeinflussenden Substrate, die keine zu weitgehende Verallgemeinerung der an einem Substrate gewonnenen Ergebnisse erlaubt. Es zeigt sich hier noch einmal, daß es ein verfängliches Unternehmen ist, bei dem gegenwärtigen Stande unserer biologischen Kenntnisse, verwickelte Lebenserscheinungen in den Rahmen mathematischer Formeln bannen zu wollen. Trotzalledem scheint ein Wahrheitskern in der Hypothese von Mathews enthalten zu sein. Wenn wir die von Abegg und Auerbach aufgestellte Tabelle der Spannungsdrucke der Elemente etwa mit unserer Kationenreihe vergleichen, so werden wir zwar keine vollständige Uebereinstimmung der Reihenfolge vorfinden, jedoch eine teilweise. Dieselbe tritt besonders deutlich zutage, wenn wir beide Reihen in je 3 Teile zerlegen — die innerhalb des ersten Teils der Toxizitätsreihe befindlichen Ionen finden sich ausnahmslos im ersten Teil der Spannungsreihe, ebenso die im zweiten und im dritten. Auch im Detail findet sich manche weitere Uebereinstimmung.

Tabelle XXVII.

Spannungsreihe der Kationen.				Toxizitätsreihe der Kationen.			
K ∧	Zn	Ni	Ag	Na	Ce	Be	$Au^{\cdot\cdot\cdot}$
Ba	$Cr^{\cdot\cdot}$	Sn	$Pb^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$	K	Th	Al	Pt
Na	$Cr^{\cdot\cdot\cdot}$	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$	Pd	NH_4	$Fe^{\cdot\cdot}$	$Pb^{\cdot\cdot}$	Hg
Sr	$Fe^{\cdot\cdot}$	Sb	Hg	Li	Y	$Cu^{\cdot\cdot}$	Ag
Li	Cd	Bi	$Au^{\cdot\cdot\cdot}$	Mg	$Er^{\cdot\cdot}$	Tl	
Ca	In	As	$Au^{\cdot}$ ∧	Sr	UO_2	Ni	
Mg	Tl	$Cu^{\cdot\cdot}$		Ca	Zn	Cd	
Mn	$Co^{\cdot\cdot}$	$Co^{\cdot\cdot\cdot}$		Ba	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$	Co	
		$Cu^{\cdot}$		Mn	Ti		

Tatsächlich sind also diejenigen Kationen, die ihre elektrische Ladung am stärksten festhalten, die ungiftigsten, diejenigen, die sie am leichtesten abgeben, die giftigsten. Die Uebereinstimmung zwischen Toxizität und Lösungsdruck der Kationen, die Mathews an Fundulus-Eiern, Woodruff und Bunzel an Paramäcien, Maxwell am Flimmerepithel des Froschrachens gefunden haben, scheint also — in erster Annäherung wenigstens — auch für Bakterien Geltung zu haben. Angesichts der großen biologischen Verschiedenheit der Untersuchungsobjekte wird man diese Aehnlichkeit der Resultate nicht zu gering anschlagen dürfen.

Kombiniert man diese Feststellung mit der von Kiß hervorgehobenen Tatsache, daß die giftigsten Elemente zugleich die kleinsten Atomvolumina aufweisen, die ungiftigsten die größten — so wäre man versucht, die Vermutung auszusprechen, daß die Zusammendrängung einer elektrischen Ladung in einem kleinen Volumen eine große Zersetzungsspannung und damit Toxizität bedingt.

Diejenige Hypothese endlich, die bis jetzt die größten Erfolge in der Erklärung der Toxizität der Salze aufzuweisen hat, ist zweifellos die kolloidchemische, die die Salzwirkung auf Dispersitätsänderungen der Biokolloide zurückführt. Die Uebereinstimmung der in vitro an Biokolloiden unter Salzeinwirkung erfolgenden Zustandsänderungen mit den physiologischen und toxikologischen Salzeffekten, die interessanten Tatsachen des Salzantagonismus haben der an sich schon einleuchtenden Hypothese viel Kredit verschafft. Daher habe ich es denn auch für angezeigt halten müssen, die Ergebnisse meiner Versuche von diesem Gesichtspunkte aus zu diskutieren. Zwei wichtige Punkte dieser Theorie bleiben freilich noch zu klären. Erstens die Art der Salzaufnahme

bzw. Ionenaufnahme — hier stehen wir vor zwei Erklärungsmöglichkeiten — entweder Adsorption (Wo. Ostwald) oder chemische Bindung unter Bildung von Ionenproteïden. Diese zweite ist durch Untersuchungen von Richards, Pauli, Loeb, Robertson u. a. gestützt worden und hat große Wahrscheinlichkeit für sich.

Die zweite Frage bezieht sich auf den intimeren Mechanismus der kolloidchemischen Salzwirkung und diese ist es, die auch eine Brücke schlägt zu den vorhin erörterten Hypothesen, besonders denen, die auf elektrochemischer Basis stehen. Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen deutlich, daß Dispersitätsänderungen von Kolloiden in sehr vielen Fällen unter Zufuhr elektrischer Energie mit nachfolgender Neutralisation bestehender Ladungen oder Umladung erfolgen. Die elektroenergetischen Anschauungen von Mathews sind schon oben wiedergegeben worden. In ähnlicher Richtung bewegen sich Hypothesen von Mines, die derselbe zur Erklärung der Herzwirkung verschiedener Ionen entwickelt. Derselbe unterscheidet 1) „nomadische" Ionen: Li, Na, K, Rb, Cs (H) sowie Cl, No_3·(OH); wandern von einer Stelle zur anderen mit ihren Ionen und bedingen so Potentialdifferenzen der verschiedenen Teile, wobei ihre Beweglichkeit und ihr Volum von entscheidender Bedeutung sind, 2) „verbindungsfähige" Ionen: Ca, Sr, Ba; verbinden sich mit wichtigen Bestandteilen des Protoplasmas, 3) „polarisierende" Ionen, und zwar H, Mg, Ce, andere einfache und komplexe dreiwertige Kationen, OH, PO_4, Citratanion — sie ändern die elektrische Ladung und dadurch die Ionenpermeabilität von Membranen. Die Unterscheidung der Alkalikationen, der Erdalkalikationen sowie der dreiwertigen Kationen erinnert zweifellos an die oben aufgestellte Toxizitätsskala der Kationen. Besonders ausgesprochen ist der elektrochemische Charakter der Zustandsänderung bei Suspensionskolloiden, dementsprechend treten hier der qualitative sowie der in der Wertigkeit zum Ausdruck gelangende quantitative Charakter der Ladung der Ionen in den Vordergrund. Bei den Emulsoiden tritt die Bedeutung der Wertigkeit zurück, dagegen scheint die chemische Eigenart der Ionen sich mehr Geltung zu verschaffen. Die Bakterien verhielten sich in den bekannten Versuchen von Neißer und Friedemann, Bechhold, Buxton und Teague zum Teil wie Suspensoide, zum Teil aber wie Emulsoide, Přibram hat sie nach ihrem Verhalten gegen komplexe dreiwertige Kationen als Emulsoide klassifiziert. Faßt man die Toxizität der Salze als kolloidchemische Wirkung auf, so finden wir in unseren Versuchen sowohl Anlehnungen an das Verhalten der Suspensoide, als auch an dasjenige der Emulsoide. An die Salzwirkungen bei Suspensoiden gemahnt die ausgesprochene Differenz der Toxizität zwischen den Alkali- und Erdalkalikationen sowie die Tatsache, daß hohe Toxizität meist an Kationen höherer Wertigkeit gebunden ist. An Emulsoide dagegen erinnert die stark individualisierte Abstufung der Toxizität auch gleichwertiger Ionen. Sowohl bei den Fällungsversuchen mit Bakterien, wie bei unseren Hemmungsversuchen sehen wir außer der Wertigkeit der Kationen ihre Lösungstension sowie die (damit zusammenhängende) Neigung zur Hydrolyse, in manchen Fällen auch die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen sowie die Dissoziationsgröße der Salze als wirkungsbedingende Faktoren mitspielen.

In Uebereinstimmung mit sonstigen Erfahrungen an Eiweißsolen und Organismen (siehe z. B. Towle) gelten für die schwach negativ

geladenen Bakterien Kationen als fällende, Anionen als fällungswidrige bzw. quellende Faktoren. Ob das ausnahmslos wirklich zutrifft (vor allem, ob nicht gewissen Anionen auch fällende Funktionen zukommen), wäre freilich noch eingehender zu untersuchen. In Anlehnung an die Paulische Regel betrachten wir die Salzwirkungen bei den Bakterien als additive Ionenwirkungen. Es wird demnach von den Beträgen der fällenden Wirkung des Kations sowie der fällungsniedrigen des Anions bzw. von ihrem relativen Größenverhältnis abhängen, wie sich das Gesamtresultat der kolloidchemischen bzw. toxischen Salzwirkung gestalten wird. Die Erscheinungen der Salzhemmungen fügen sich am besten einer einheitlichen Erklärung unter der oben ausgesprochenen Annahme, daß ein bestimmter Quellungs- bzw. Entquellungszustand für das Bakterienprotoplasma die adäquate Lebensbedingung ausmacht, sowie daß jede bedeutende Abweichung davon sowohl nach der einen, als auch nach der anderen Seite eine Störung der Funktionen, gegebenenfalls auch eine Abtötung herbeiführen kann. Damit wäre am besten die Erscheinung zu erklären, daß die Toxizität der Salze in manchen Salzreihen (mit überwiegender Kationenwirkung) mit steigender Fällungskraft, in anderen (mit überwiegender Anionenwirkung) mit steigendem Quellungsvermögen zunimmt.

Unter den Erklärungsversuchen der Toxizität der Salze wäre endlich noch eine — sit venia verbo — biologische Hypothese zu erwähnen, die von Richet stammt. Danach sollen die Elemente um so toxischer auf Lebewesen wirken, je weniger dieselben in ihrer phylogenetischen Vergangenheit Gelegenheit gehabt haben, mit diesen Elementen zusammen zu kommen. Oder anders ausgedrückt, jedes Lebewesen ist auch in chemischer Beziehung an diejenigen Stoffe angepaßt, unter denen es lebt. Diese geistreiche Hypothese vermag freilich nicht uns einen Einblick zu verschaffen in den Mechanismus dieser Anpassung, ebensowenig in den Mechanismus der Giftwirkung der ungewohnten Stoffe.

Es sei hier noch auf einen Faktor hingewiesen, der bei der Beurteilung des Mechanismus der Entwickelungshemmung zweifellos in Betracht kommt. Ich meine die Einwirkung der Salze auf das Kultursubstrat. Schon oben haben wir am Beispiel der Hg-, Cd-, Zn-Salze die große Bedeutung dieser Umsetzungen beurteilen können. Hauptsächlich kommen dabei zwei Wirkungsmöglichkeiten in Betracht: Erstens kann das Desinficiens teilweise durch das Substrat gebunden und dadurch mehr oder weniger entgiftet werden. Zweitens aber kann das Desinficiens das Substrat in der Weise verändern, daß es für die Bakterien den Nährwert einbüßt, wodurch dann eine indirekte Giftwirkung zustande käme. Wie hoch der Anteil dieser beiden Möglichkeiten anzuschlagen ist, müßte für jeden besonderen Fall auf Grund eines Vergleichs von Hemmungs- und Abtötungsversuchen (in nährstofffreiem Medium) entschieden werden. Daß unter Umständen die Bindung des Giftes an das Substrat seine toxische Eigenart bzw. Spezifität verschleiern kann, ist nicht eine lediglich theoretisch erdachte Möglichkeit, sondern soll in der folgenden (III.) Mitteilung am wichtigen Beispiel der Alkalien in prägnanter Weise demonstriert werden. Wir werden dort sehen, daß Alkalien, die im Hemmungsversuch fast gar keine Gramspezifität aufweisen, im Abtötungsversuch ausgesprochen gramspezifisch (nach inversem Typus) wirken (siehe weiter unten.)

Die oben dargelegten Untersuchungen beziehen sich auf totale Entwickelungshemmung bzw. Abtötung der Bakterien. Es werden gerade

diese Testpunkte in der Skala der Giftwirkungen herausgegriffen wegen ihrer praktischen Wichtigkeit sowie wegen ihrer relativen Eindeutigkeit. Für eine eingehendere Analyse der Giftwirkungen wäre es natürlich von großer Bedeutung, die Wirkung der Salze (sowie anderer Bakteriengifte) auf die einzelnen Teilvorgänge des Bakterienlebens klarzulegen, so auf die Wachstums- und Vermehrungsvorgänge, auf Sporenbildung und Keimung, auf Beweglichkeit, auf Schleim- und Kapselbildung, auf Sauerstoff- und Temperaturbedürfnis, auf Eiweiß-, Kohlehydrat- und Fettspaltungsvermögen, auf Farbstoff- und Giftbildung, auf Phosphoreszenz, auf Virulenz u. a. Es ist zu erwarten, daß verschiedene Salze bzw. Ionen diese Funktionen in verschiedener Weise beeinflussen können und daß es gelingen wird, besondere Anionen- und Kationenreihen für die einzelnen Funktionen aufzustellen. Die Untersuchungen von Wladimiroff über die Beweglichkeit der Bakterien sowie die bereits angeführten Arbeiten über Chemomorphosen der Bakterien (Maaßen, Gamaleia, Matzuschita, v. Eisler u. a.) können als erste Schritte in dieser vielversprechenden Richtung betrachtet werden. Es ist wahrscheinlich, daß derartige Untersuchungen manche Gesetzmäßigkeiten der Salzwirkungen reiner und klarer zutage treten lassen würden, als die auf die Feststellung der allgemeinen Bakterientoxizität gerichteten, die mit einer komplizierten Resultante verschiedenartiger Teilvorgänge es zu tun haben. Haben doch auch Untersuchungen an isolierten Geweben oder Zellen der Metazoen unsere Erkenntnis weit mehr gefördert, als die rein toxikologischen und pharmakologischen Versuche an ganzen Tieren bzw. Pflanzen.

Ich möchte noch, bevor ich diesen Abschnitt abschließe, nicht verfehlen, darauf hinzuweisen, daß ich selber in vollem Bewußtsein ihrer Mängel die hier versuchte Erklärung der Toxizität als eine vorläufige betrachte. Sie soll eben nur in erster Annäherung ein ausgedehntes Tatsachenmaterial zusammenfassen — es wird noch vieler Forschungen sowohl auf diesem engeren Gebiet als auch in der sonstigen Toxikologie bedürfen, bis die hier erörterten Fragen endgültig beantwortet werden können.

In Ergänzung der Versuche über die Toxizität der Ionen möchte ich ganz kurz einige Versuche über den Antagonismus der Ionen erwähnen. Bekanntlich haben zahlreiche physiologische Versuche interessanteste Aufschlüsse über diesen Punkt gebracht — es sei nur an die Namen von Herbst, Ringer, Loeb, Lillie, Benecke, Loew, Osterhout u. a. erinnert. Für die Bakterien hat v. Eisler in einer anregenden Arbeit Beweise für die Existenz dieses Antagonismus erbracht. Meine eigenen Versuche sollen nur kurz erwähnt werden, da dieselben leider fast durchwegs negative Resultate ergaben. Ich ging von der Voraussetzung aus, daß die durch Quellung bedingte toxische Wirkung mancher Salze durch die entquellende Wirkung anderer aufgehoben werden könnte und umgekehrt. Es wurden Versuche gemacht mit den Kombinationen: NaSCN durch Na-Citrat, NaSCN durch K-Citrat, durch $CdBr_2$. Positive Erfolge waren Ausnahmen. Hier ein Beispiel (s. umstehende Tabelle XXII a).

Die 2 positiven Resultate sind eingeklammert — bei 2,5 Proz. NaSCN hat sich die Entgiftung nur beim B. vulgare möglich erwiesen, bei 5 Proz. nicht mehr. Umgekehrt sehen wir beim Milzbrand, daß weder 2,5 Proz. NaSCN noch 5 Proz. K. citr. an sich allein hemmen — in Gegenwart beider erfolgt Hemmung, statt Entgiftung, also Summation

Tabelle XXVII a.

Hemmungsversuch in 1/2 verdünnter Bouillon. Einsaat je 1 Oese junger Bouillonkulturen. Resultat nach 2 Tagen bei 37°. Nach 4 Tagen bei 37° C umrändert.

NaSCN	2,5 Proz.			5 Proz.			0		0
Kal. citr.	10 Proz.	5 Proz.	0	10 Proz.	5 Proz.	0	10 Proz.	5 Proz.	0
B. anthr.	—	—	+	—	—	—	—	+	+
B. typhi	—	—	—	—	—	—	—	+	+
B. coli	—	—	—	—	—	—	+	+	+
B. pneum.	—	—	—	—	—	—	+	+	+
B. pyoc.	—	—	—	—	—	—	+	+	+
B. vulg.	⊕	⊕	—	—	—	—	+	+	+

von Giftwirkungen. Aehnliche Erfahrungen gaben andere Versuche — keine Entgiftung, zuweilen Summation, selten mäßige Entgiftung. Wenn man die Sache an der Hand der sonstigen Erfahrungen über Salzantagonismus betrachtet, erscheint dies Resultat gewissermaßen gerechtfertigt. Loeb hat gefunden, daß beim Salzantagonismns das Gesetz der Multipla keine Geltung hat, indem nur kleine Salzkonzentrationen entgiftet werden können, höhere selbst unter Anwendung von Multiplis des antagonistischen Salzes unbeeinflußbar sind. Aehnliches fand v. Eisler bei Bakterien. Nun haben sowohl diese Forscher, wie auch viele andere mit besonders feinen Lebensfunktionen als Indikatoren gearbeitet, so daß relativ schwache Salzkonzentrationen zur Anwendung gelangen konnten. In meinen Versuchen aber handelt es sich um totale Entwickelungshemmung und um relative hohe Salzkonzentrationen, die schon wahrscheinlich in der unbeeinflußbaren Zone sich bewegen. Daher die seltenen positiven Erfolge, die meisten Fehlschläge, die nicht raren Summationen von Gifteffekten.

Ueber die Spezifität der Salzhemmung. Gramspezifische Entwickelungshemmung und Desinfektion.

Wir haben bisher mit dem „globalen Hemmungswert“ operiert, einem fiktiven Durchschnittswert, der das Verhalten eines bestimmten Salzes gegenüber einem nicht existierenden „Durchschnittsbakterium“ charakterisieren soll. Wir haben also, um die Durchführung des Vergleiches einer großen Anzahl von Salzen zu erleichtern, von der Individualität der Versuchsobjekte abstrahiert und eventuell vorkommende Unterschiede durch die statistische Methode zu unterdrücken versucht. Nun wird es aber an der Zeit sein den tatsächlich gegebenen Werten wieder unser Augenmerk zuzuwenden und an ihrer Hand zu untersuchen, ob von den verschiedenen Salzen die diversen zu den Versuchen herangezogenen Bakterienarten unterschiedslos beeinflußt werden. Ergeben sich aber derartige nennenswerte Unterschiede, so erwächst für uns daraus die Pflicht, diese eben auf ihre Gesetzmäßigkeiten zu prüfen, sowie etwaige Zusammenhänge mit der Natur der untersuchten Gifte und der verglichenen Bakterienarten zu eruieren.

In der I. Mitteilung haben wir bereits an einer Reihe eklatanter Beispiele eine derartige elektive Hemmung (bzw. Abtötung) kennen gelernt, deren Spezifität durch das Gramverhalten der Bakterien umschrieben wird. Neben dem den meisten Farbstoffen eigenen Hemmungstypus, der durch besondere Resistenz der Gramnegativen charakterisiert

wird, kam dort auch (bei pikrinsauren Salzen) ein inverer Typus zur Beobachtung, ausgezeichnet durch größere Resistenz der grampositiven. Wir wollen fernerhin diese Art von Elektivität, die an das Gramverhalten der Bakterien mehr oder weniger eng gebunden ist, als „Gramspezifität" benennen und dabei den „Farbstofftypus" vom inversen Typus unterscheiden. Da wir natürlich nicht erwarten dürfen, die bei den Farbstoffen zum Teil imposanten Differenzen hier wiederzufinden, müssen wir wieder die statistische Methode zu Hilfe rufen, um die gelegentlich kleinen Abweichungen in der Summe deutlicher zum Ausdruck zu bringen. Das geschah in der Weise, daß bei jedem untersuchten Salze die besonderen Hemmungswerte für die 6 grampositiven Arten addiert wurden, das ergab den „grampositiven Hemmungswert" bezeichnet mit Hw_+. Auf dieselbe Weise wurde auch der „gramnegative Hemmungswert" Hw_- berechnet. Die Gramspezifität eines Desinficiens kommt nun in der Relation des grampositiven Hemmungswertes zu dem gramnegativen zum Ausdruck. Der Quotient $\frac{Hw_+}{Hw_-}$ — hier als „Gramindex" bezeichnet — ist demnach das Maß der Gramspezifität eines gegebenen Stoffes. Ist derselbe gleich 1, so bedeutet das eine ungefähr gleichmäßige Beeinflussung der Grampositiven und der Gramnegativen. Ist er größer als 1, so haben wir den inversen Typus der Gramspezifität vor uns; ist er kleiner als 1 (gewöhnlicher Bruch), so bedeutet das den Farbstofftypus der Gramspezifität.

Es muß freilich hier schon darauf hingewiesen werden, daß diese Darstellungsart nicht immer ein ganz zutreffendes Bild der tatsächlichen Verhältnisse liefert. Wie jede statistische Methode birgt auch diese die Gefahr der Vergewaltigung der individuellen Tatsache durch den Gesamtwert in sich. Ein vereinzelter besonders kleiner Hemmungswert kann in der Gesamtsumme unbemerkt bleiben, es kann umgekehrt, und wir werden wichtige Beispiele davon kennen lernen, ein besonders hoher individueller Hemmungswert die Summe so in die Höhe treiben, daß daraus der Anschein einer ausgeprägten Gramspezifität erwächst, während in Wirklichkeit z. B. 11 Bakterienarten ziemlich gleichmäßig giftempfindlich sind und nur eben die 12te die Reihe überragt. Das sind aber selbstverständlich unvermeidliche Nachteile, mit denen uns der große Vorteil der übersichtlichen Darstellung der Verhältnisse eben aussöhnen muß.

Außer dieser Art von Spezifität gibt es noch eine andere, der wir ebenfalls bereits bei den Farbstoffen begegnet sind. Ganz abgesehen nämlich von den Empfindlichkeitsdifferenzen der Grampositiven und der Gramnegativen, finden wir sehr oft innerhalb dieser Gruppen mehr oder weniger konstant wiederkehrende Unterschiede der Giftempfindlichkeit. Meist lautet die Empfindlichkeitsskala bei den Positiven: M. pyogenes, M. candicans $<$ Coryneb. pseudodiphthericum $<$ Sarc. tetragena $<$ B. anthracis $<$ Coryneb. diphtheriae, bei den Negativen: B. vulgare, B. coli $<$ B. typhi, B. pyocyaneum $<$ B. pneumoniae $<$ V. cholerae. Wächst also bei einer gegebenen Giftkonzentration von den Grampositiven nur einer, so ist es der Pyogenes oder der Candicans, bei einer schwächeren Konzentration kommt dann die Tetragena, bei einer noch schwächeren der Milzbrand zum Vorschein und bei weiterer Giftverdünnung endlich auch die Diphtherie. Aehnlich geht es bei den Negativen; wächst hier nur ein Bakterium, so ist es fast sicher das B. vulgare oder coli (nur selten das Pyocya-

neum) — als letzte überwindet die Cholera den Giftwiderstand. Diese Giftresistenzskala — sie sei „Strenuitätsskala" benannt — ist meist der Gramspezifität untergeordnet und kann bereits als Ausdruck individueller Potenzen der benutzten Bakterienarten gelten, die meist ohne Rücksicht auf die Art des untersuchten Giftes zum Ausdruck gelangen.

Endlich sind noch individuelle Eigentümlichkeiten der Giftresistenz zu erwähnen, die zum Unterschied zu der soeben besprochenen nur gewisse Bakterienarten gewissen Giften oder Giftgruppen gegenüber betätigen. War dort die Grundlage der Differenzen nur in der Natur der Bakterien allein zu suchen — so kommen hier Mechanismen in Betracht, die nur auf bestimmte Gifte eingestellt sind und nur gewissen Bakterienarten zugänglich sind. Als weitergehende Spezialisierung bzw. quantitative Abstufung dieser individualisierten Giftresistenz können diejenigen Fälle gelten, wo selbst einander nächstverwandte artgleiche Stämme Unterschiede der Empfindlichkeit für ein besonderes Gift aufweisen. Solche Stamm- (bzw. Varietäten-)Spezifität ist ja vielfach bei Versuchen elektiver Züchtung und Anreicherung beobachtet worden.

Wir wollen die eingehendere Betrachtung der Spezifität, wie schon oben, mit der Besprechung der Na-Salze beginnen. Wenn wir die Gramindexe der verschiedenen Salze nach ihrem Ziffernwert ordnen, so resultiert daraus folgende Reihe. Bei ihrer Beurteilung muß man immer im Auge behalten, daß es eine Quotientenreihe ist, daß also etwa die Distanz von 0,25 zu 1,00 besagt, daß im ersten Fall die Resistenz der Gramnegativen viermal größer ist, als die der Grampositiven, im zweiten sind beide gleich.

Tabelle XXVIII.

Skala der Gramindexe der Na-Salze.

PO_3'	< 0,03	Sal'	0.83	NO_2'	2,14
SbS_4'''	0,07	WO_4''	0,94	Al'	2,44
P_2O_7''''	0,30	PO_4'''	1,0	ClO_3'	> 2 44
$HSeO_3'$	0,38	As_2O_4''	1,08	Br'	2,66
B_4O_7''	0,40	CO_3''	1,17	NO_3'	2,78
Ox''	< 0,41	SO_4''	> 1,20	SO_3'	2,95
Phosph-Wolfr'''	0,42	HSO_3''	1,42	BrO_2'	> 3,44
F'	0,50	Cl'	1,55	ClO_4	3,63
Citr'''	0,51	H_2SO_2'	1,58	TeO_4''	4,00
TeO_3''	0,52	MoO_4''	1,61	SCN'	4,21
$HAsO_4''$	0,64	Tart''	1,62	J'	4,60
BF_4'	0,68	Form'	1,78	Benz'	7,81
SO_3''	0,68	Nitropr''''	1,86	CrO_4''	125,3
S_2O_7''	0,77	$Fe(CN)_6''''$	> 1,90		
S_2O_3''	0,80				

NB. Der Strich trennt die Angehörigen des Farbstofftypus von denjenigen des inversen Typus.

Die Betrachtung der Tabelle zeigt zunächst, daß etwas mehr als ein Drittel der Salze dem Farbstofftypus, fast zwei Drittel dem inversen Typus folgen. Unter den ersten bemerken wir vor allem Salze, die Fällungswirkungen aufweisen, wie das Fluorid, Citrat, Oxalat. Besonders bemerkenswert erscheint der ausgesprochene Farbstofftypus beim Natriumsulfantimoniat (Schlippes Salz Na_3SbS_4). Der Proteus wird hier erst bei 0,0312 m gehemmt, der Milzbrand bereits bei 0,0002, es ist also der erste 156mal resistenter als der letztere, womit zweifellos eine Annäherung an die Farbstoffverhältnisse gegeben ist. Die Gramspezifität scheint hier an das Sb gebunden zu sein, wir finden sie beim

Kaliumantimonyltartrat (Brechweinstein) in etwas schwächerer Ausprägung wieder.

Bei den Salzen mit inversem Typus ist eine gewisse Gesetzmäßigkeit der Anordnung unverkennbar. Greifen wir nämlich die durch sonstige kolloidchemische und physiologisch-toxikologische Untersuchungen besser bekannten Anionen heraus, so bekommt man (unter Zuziehung einiger Salze mit Farbstofftypus) folgende Reihe der steigenden Gramindexe:

$$Ox < Citr < Sal < SO_4 < SO_4 < Cl < Tart < Form < Ac < ClO_3 < Br < NO_3 < JO_3 < BrO_3 < ClO_4 < SCN < J < Benz$$

Vergleichen wir diese Reihe mit der Hofmeisterschen Fällungsreihe für Serumeiweiß (auch Lezithinfällungsreihe nach Porges und Neubauer sowie Höber):

$$Citr > Tart > SO_4 > Ac > Cl > NO_3 > ClO_3 > J, SCN$$

oder mit den hämolytischen Anionenreihen von Höber:

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < SCN < J$$
$$SO_4 < Cl < Ac < Form < J < Benz < Sal$$

oder mit anderen oben angeführten Anionenreihen, so kommen wir zum Schluß, daß im großen und ganzen, je stärker ein Anion die Biokolloide auflockert, zur Quellung bringt, desto größere Chancen sein Na-Salz hat, den inversen Typus aufzuweisen, desto ausgeprägter ist dieser Typus. In geradezu extremer Weise sehen wir denselben beim Chromat. Die Ursache davon dürfte wohl weniger in der mäßigen Hydrolyse des Salzes zu suchen sein — wir sehen im Borax ein ebenfalls hydrolytisch spaltbares Salz mit alkalischer Reaktion der Lösungen, das trotzdem den Farbstofftypus zeigt. Auch zeigt das NaOH, wo die OH'Ionen ungehemmter zur Wirkung gelangen, keinen ausgesprochen inversen Typus in Hemmungsversuchen (wohl aber in Abtötungsversuchen). Vielmehr dürfte diese prägnante Gramspezifität irgendwie mit dem Cr in Zusammenhang stehen — wir finden sie z. B. beim Kaliumbichromat wieder, das hydrolytisch nicht gespalten wird, und beim Ammoniumtrichromat — oder mit der Oxydationswirkung des Salzes (?) Da der Gramindex als statistisch gewonnenes Maß die individuellen Differenzen der benutzten Bakterienarten nicht hervortreten läßt, möchte ich noch einen anderen Begriff einführen. der uns nach dieser Seite hin einen Ueberblick gestattet. Als „Spannungsindex" sei der Quotient des größten Hemmungswertes durch den geringsten bzw. umgekehrt bezeichnet. Es wird dabei angenommen, was auch in der Mehrzahl der Fälle zutrifft, daß der eine Wert einer grampositiven, der andere einer gramnegativen angehört — es ist demnach der Spannungsindex ein modifizierter Gramindex — der aber nicht die Relaktion von Durchschnittswerten, sondern von extremen Einzelwerten wiedergibt. Ist er größer als 1, so bedeutet das, daß der größte Wert auf Seite der Positiven sich befindet, ist er kleiner als 1, so ist derselbe unter den Negativen zu suchen. Um auch diejenigen Fälle zu berücksichtigen, wo die größte Differenz der Hemmungswerte nicht gramspzifisch ist, sondern auf individuellen Arteigentümlichkeiten beruht, wo also unter den Grampositiven bzw. Gramnegativen besondere Differenzen bestehen, wird in solchen Fällen eingeklammert noch der „positive bzw. negative Spannungsindex" angegeben, kenntlich gemacht durch das + oder — Vorzeichen.

Stellen wir die nach diesem Prinzip gewonnenen Spannungsindexe der Na-Salze zusammen, so erhalten wir folgende Reihe:

Tabelle XXIX.

Skala der Spannungsindexe der Na-Salze.

$HAsO_4''$	0,005(+ 220,0)	WO_4''	0,33	BrO_3'	>10,0
SbS_4'''	0,006(— 15,0)	SO_4''	> 1,25	JO_3'	15,0
TeO_3''	0,006(— 165,0)	S_2O_7''	2,00(—4,0)	Form	20,0
SO_3''	0,008(+ 120,0)	PO_4'''	2,33	TeO_4''	32,0(+ 64,0)
PO_3'	< 0,016	CO_3''	2,80(0,5)	As_2O_4	36,0(—54,0)
$HSeO_3'$	0,03	Tart	2,0 (+ 17,5)	Ac'	6,22
P_2O_7''	0,07	S_2O_3''	2,69	SCN'	8,00
F'	0,10	H_2PO_4'	3,60	$Fe(CN)_6''''$	> 8,00
Sal'	0,12	MoO_4''	4,00	J'	10,0
B_4O_7''	0,15	Cl'	4,00	ClO_4'	10,0
Citr'''	0,16	Br'	5,00	NO_2'	60,0(+ 7,5)
Ox''	< 0,25	NO_3'	5,00	Benz'	142,9(+ 22,2)
BF_4'	0,25	Nitropr''''	5,00	CrO_4	4500,0(+ 300,0)
Phosph-Wolfr'''	0,31	ClO_3'	> 5,00		

Der Vergleich dieser Tabelle mit derjenigen der Gramindexe (Tab. XXVIII) zeigt bei im großen und ganzen ähnlichem Verlauf manche nicht unwesentliche Verschiebungen, wie des Na_2HAsO_4, $Na_2As_2O_4$, Na_2SO_3, $Na_4Fe(CN)_6$, des Formiats. Die übliche Anionenreihe würde hier lauten:

$$F < Sal < Citr < Ox < SO_4 < Tart < Cl < Br, NO_3 < ClO_3 < Ac < SCN < J, ClO_4 < BrO_3 < JO_3 < Form < Benz$$

zeigt also gewisse Verschiebungen, die angesichts ihrer individuellen Ursache die Bevorzugung der Anionenskala der Gramindexe befürworten. Im großen und ganzen erscheinen hier die Differenzen nach dem einen wie nach dem anderen Ende der Skala hin gesteigert und dadurch prägnanter. Zu bemerken sind die starken individuellen Differenzen beim Arsenit, Arseniat, Sulfit, Thiosulfat, Nitrit, Tellurit, Tellurat, Sulfantimoniat, Benzoat, Chromat.

Die Skala der Gramindexe der K-Salze gibt folgendes Bild:

Tabelle XXX.

Skala der Gramindexe der K-Salze.

Citr'''	0,33	S_2O_7''	0,82	CNO'	1,69
H_2AsO_4'	0,38	$Fe(CN)_6'''$	0,90	MoO_4''	1,81
Ox''	0,42	BF_4'	1,00	BrO_3'	>1,81
HF_2'	0,43	JO_4'	1,04	JO_3''	1,85
OsO_4	0,44	CN'	1,07	TeO_3'	2,00
S_2O_8''	0,44	HPO_4''	1,13	SCN'	2,26
P_2O_7''	0,47	$Fe(CN)_6''''$	> 1,25	J'	2,43
HSO_3'	0,55	N_3'	1,30	Br'	2,59
H_2PO_4'	0,60	Sal'	1,38	TeO_4''	2,62
BO_3'	0,60	Tart''	1,43	Ac'	2,85
F'	0,68	S_2O_3''	1,52	NO_3'	>3,48
As_2O_4''	0,74	Cl'	1,59	Cr_2O_7''	9,55
				CrO_4''	629,0

Die Deutung der Verhältnisse ist bei den K-Salzen schwieriger als bei den Na-Salzen. Die Gramspezifität ist mit Ausnahme des Chromats sowohl bei dem einen als beim anderen Typus weniger ausgeprägt, wie aus dem Vergleiche der Salze mit gleichem Anion hervorgeht. Die Verteilung der einzelnen Salze über beide Typen ist ungefähr dieselbe, wie beim Na. Zum Farbstofftypus gehören außer dem fällenden Fluorid und Oxalat die sauren Salze: Kaliumbifluorid KHF_2, Kaliumbisulfit $KHSO_3$, Monokaliumphosphat KH_2SO_4, saures Kaliumarseniat KH_2AsO_4. Der Farbstofftypus ist stärker ausgeprägt beim sauren als beim neutralen

Fluorid. Es würde daraus folgen, daß es die fällende Wirkung der H·Ionen ist, die in diesem Sinne wirkt. Demgegenüber ist jedoch zu bemerken, daß HCl, wo die H·Ionen sicher wirksam sind, keinen ausgeprägten Farbstofftypus aufweist (Index 0,92). Wir sehen sodann in dieser Gruppe stark sauerstoffhaltige Oxydatoren, wie Kaliumpersulfat $K_2S_2O_8$, Kaliumpyrosulfat $K_2S_2O_7$ und osmiumsaures Kalium K_2OsO_4.

In der Gruppe des inversen Typus finden wir zwar ungefähr dieselben Salze wie beim Na, jedoch ist die Anordnung hier eine stark abweichende. Unter Berücksichtigung der geläufigen Anionen würde die Reihe lauten:

$$Ox < F < JO_4 < Sal < Tart < Cl < BrO_3 < JO_3 < SCN < J < Br < Ac < NO_3.$$

Es fällt uns auf zunächst die Stellung des JO_4 am Anfang, statt in der Nähe von J, sodann Rhodanid und Jodid vor Bromid, Azetat und Nitrat, dann die Relationen:

$$JO_4 < JO_3 < J \text{ sowie } BrO_3 < Br$$

also das Umgekehrte davon, was wir beim Na gesehen haben wo die Halogensauerstoffsalze einen höheren Index aufweisen, als die reinen Halogensalze:

$$Cl < ClO_3 < ClO_4 \qquad Br < BrO_3, \text{ nur } JO_3 < J.$$

Diese Differenzen vermag ich vorderhand nicht aufzuklären. Für die K-Salze müßte man annehmen, daß die Einführung von Sauerstoffatomen in das Halogenanion seine quellende Wirkung herabsetzt — dann bleiben aber die Verhältnisse bei den analogen Na-Salzen unaufgeklärt. Das Bichromat zeigt einen sehr prägnanten inversen Typus — das Chromat übertrifft es noch bei weitem — Anthrax, Pyogenes und Candicans zeigen hier eine 2040 mal höhere Resistenz, als Cholera — ein gewiß respektabler Rekord.

Nach den Werten der Spannungsindexe geordnet, geben die K-Salze folgende Skala:

Tabelle XXXI.

Skala der Spannungsindexe der K-Salze.

Anion	Index	Anion	Index	Anion	Index
As_2O_4''	0,008 (+96,0—64,0)	S_2O_7''	0,67 (—6,0)	N_3'	7,5
H_2AsO_4'	0,04 (—34,3)	SO_4'	1,76 (+3,0)	CNO'	10,0 (—10,0)
Citr'''	0,04 (+133,0)	BF_4'	2,0 (0,5)	Br'	11,0
OsO_4''	0,08 (+7,2)	CN'	2,0 (—2,0)	NO_3'	> 12,5
Ox''	0,09	Tart''	2,4	TeO_3''	20,0 (—20,0)
S_2O_8''	0,10 (—5,0)	HPO_4''	2,5 (+5,0)	Ac'	64,0 (—25,0)
H_2PO_4'	0,10 (—14,6)	$Fe(CN)_6''''$	> 2,5	Cr_2O_7''	68,0 (+8,5)
P_2O_7''	0,14	MoO_4	3,36	TeO_4''	74,0 (—61,6)
F'	0,15	S_2O_3''	4,0 (+4,0)	Sal'	360,0 (—360,0)
BO_3'	0,21	Cl'	5,0	CrO_4''	2040,0 (+81,6)
HSO_3'	0,25	BrO_3'	> 5,0		
HF_2'	0,40	J'	> 6,67		
$Fe(CN)_6'''$	0,5 (—2,5)	JO_3'	6,85		
		SCN'	7,0		

Stärkere Verschiebungen gegen die Skala der Gramindexe bemerken wir wieder beim Arsenit, Tellurit, Tellurat, Azetat, Salizylat. Die übliche Anionenreihe würde hier lauten:

$$Citr > Ox < F < JO_4 < Tart < Cl < BrO_3 < J < JO_3 < SCN < Br < NO_3 < Ac < Sal,$$

abgesehen von kleineren Verschiedenheiten also ähnlich wie diejenigen der Gramindexe, auch in bezug auf die Abweichungen — nur das Salizylat hat einen großen Sprung nach oben gemacht. Auch hier erscheinen die Differenzen nach beiden Seiten hin gesteigert — sowohl der Farbstofftypus als der inverse Typus kommen in vergrößertem Maßstab zur Geltung. Beim Chromat fällt innerhalb der grampositiven Gruppe die ungewohnte Differenz der Giftempfindlichkeit zwischen Diphtherie und Pseudodiphtherie auf (40-fach). Beim Salizylat beachte man die Differenz zwischen Cholera einerseits und Pyocyaneum sowie Candicans anderseits (360mal empfindlicher!). Beim Arsenit ist der Milzbrand 96mal empfindlicher als Candicans, die Cholera 56mal empfindlicher als der Proteus, ebenso beim Tellurat ca. 62mal. Wie wir sehen, liegen die exorbitanten individuellen Differenzen meist auf der Linie der „Strenuitätskala“ — müssen es aber nicht immer.

Die Gramindexe der NH_4-Salze geben folgende Skala:

Tabelle XXXII.

Skala der Gramindexe der NH_4-Salze.

Ox''	< 0,50	Tart''	1,05	Perjodat	2,33
F'	0,51	Mo_7O_{24}''''''	1,08	SCN	2,57
HPO_4''	0,67	Br'	1,31	NO_3'	3,00
Citr'''	0,71	Cl'	1,36	ClO_4'	> 3,15
$Fe(CN_6)_6$'''	0,77	J'	1,57	Cr_3O_{10}''	6,46
$Fe(CN)_6$''''	1,0	JO_3'	2,10		

Farbstofftypus weisen demnach auf die fällenden Salze Fluorid und Oxalat — die Anionenreihe ist wieder gestört:

$$Ox < F < Tart < Br < Cl < J < JO_3 < SCN < NO_3 < ClO_4$$

an der Spitze marschiert wieder eine Chromat.

Die Spannungsindexe reihen sich hier zu folgender Skala an:

Tabelle XXXIII.

Skala der Spannungsindexe der NH_4-Salze.

HPO_4''	0,15	Cl'	2,0	Br'	6,67
Ox''	< 0,17	Tart''	2,5	NO_3'	6,9
Citr'''	0,2	J'	3,0	JO_3'	7,14
	(—10,0)	Perjodat	4,0		(+15,0)
F'	0,33		(+4,0)	ClO_4	> 16,5
$Fe(CN)_6$'''	0,50	Mo_7O_{24}''''''	4,0	Cr_3O_{10}''	28,0
$Fe(CN)_6$''''	(+3,0)	SCN'	6,0		(+14,0)

Die Anordnung ist im wesentlichen die gleiche geblieben, die Differenzen sind deutlicher geworden. Beim Trichromat sind Milzbrand, Diphtherie und Pseludodiphtherie 14mal empfindlicher als Pyogenes und Candicans, also wieder nur Steigerung gewohnter Differenzen.

Li-Salze geben eine ungefähr normale Anordnung der quellenden Anionen, die auch hier alle den inversen Typus aufweisen — nur das Jodid erscheint auch hier transponiert. Beim Jodat ist Cholera 13mal empfindlicher als Proteus, eine Relation, die schon oben mehrmals vorkam (s. Tab. XXXIV).

Von Rb-Salzen eignet sich nur das Fluorid zu einer Berechnung; sein Gramindex beträgt 0,66, ordnet sich also anderen Fluoriden an, sein Spannungsindex gleicht 0,36.

Tabelle XXXIV.
Skala der Li-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
Citr'''	0,56	Ox''	< 0,12
Ox''	< 0,57	Citr'''	0,13
SO_4''	> 1,43	SO_4''	> 4,0
Cl'	1,92	Br'	4,25
ClO_3'	2,18	Cl'	4,66
J'	2,21	ClO_3	5,0
Br'	2,58	J'	5,0
NO_3'	3,00	NO_3'	6,1
JO_3'	4,10	JO_3'	26,0 (—13,0)

Den Li-Salzen nähern sich in ihrem Verhalten auch hier, wie sonst, die Mg-Salze.

Tabelle XXXV.
Skala der Mg-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
Citr'''	< 0,85	Citr'''	< 0,30
SO_4''	1,70	J'	3,0
J'	2,10	SO_4''	3,75
ClO_3'	2,57	NO_3'	4,5
Cl'	2,63	Cl'	5,0 (+4,2)
Br'	2,67	ClO_3'	5,0
NO_3'	2,79	Br'	6,6

Wir sehen beim Citrat (wie beim Na) entsprechend seinen Fällungseigenschaften Farbstofftypus — das Sulfat zeigt den inversen Typus am schwächsten, das Jodid ist wieder verschoben, die quellenden Salze haben alle inversen Typus.

Bei den Be-Salzen finden wir eigenartive Verhältnisse, die wohl auf die Hydrolyse bzw. das dadurch freiwerdende H˙-Ion zurückzuführen sind:

	Gramindex	Spannungsindex
$BeCl_2$	0,80	0,50
$BeSO_4$	1,01	4,4 (—4,4)
$Be(NO_3)_2$	1,27	2,6

Die zu erwartende Reihenfolge wäre gewesen: $SO_4 < Cl < NO_3$. Nun ist das Chlorid am stärksten hydrolysiert, und die H˙-Ionen bewirken, wie wir oben gesehen haben, Steigerung des Farbstofftypus bzw. Umschlag zu demselben. Beim Sulfat ist die Hydrolyse am schwächsten, und so ist es an der Schwelle stehen geblieben — beim Nitrat ist die Quellungstendenz so ausgesprochen, daß trotz beträchtlicher Hydrolyse (schwächer als beim Chlorid) — doch noch der inverse Typus durchschimmert.

Und nun zu den Ca-Salzen!

Tabelle XXXVI.

Gramindexe		Spannungsindexe	
J'	0,93	J'	0,67
$Fe(CN)_6'''$	1,09	$Fe(CN)_6'''$	2,0 (— 2,67)
SCN'	1,42	JO_3'	5,0
JO_3'	1,57	SCN'	5,0
Br'	2,02	$Fe(CN)_6''''$	7,5
Cl'	2,26	Cl'	10,0
$Fe(CN)_6''''$	2,29	Br'	16,0 (—10,0)
NO_3'	2,49	NO_3'	16,0 (— 8,0)
ClO_3'	2,54	ClO_3'	30,0 (— 9,6)
Ac'	> 3,40	Ac'	37,1

In der Skala der Gramindexe sehen wir eine fast völlige Umkehr der gewohnten Reihe, die darin gipfelt, daß das Jodid auf die Seite des Farbstofftypus, wenn auch nicht weit, hinübergewandert ist. Die Ursache dieser merkwürdigen Umkehrung läßt sich im kolloidchemischen Verhalten der Erdalkalisalze finden, wenn man die oben bei den Na-Salzen geäußerte Hypothese annimmt, daß fällende Ionen eine Verschiebung zum Farbstofftypus, quellende eine solche zum inversen Typus bedingen. Nun haben die Untersuchungen von Pauli gezeigt, daß die Erdalkalisalze in nativen Eiweißlösungen irreversible Fällungen erzeugen, und zwar ist hier die Anionreihe umgekehrt, d. h. Jodide und Rhodanide begünstigen am meisten die Fällung. Das würde natürlich sehr gut zu unserer Reihe stimmen, ebenso die Feststellung von Pauli, daß das Mg hier dem Verhalten der übrigen Erdalkalienmetalle nicht folgt, sondern, wie auch in anderen Eigenschaften, eher an die Alkalimetalle sich anschließt. Die Skala der Spannungsindexe stimmt mit derjenigen der Gramindexe ziemlich gut überein. Beim Bromid ist die Cholera 10mal empfindlicher als Proteus, beim Nitrat 8mal empfindlicher als Typhus und Coli, beim Chlorat ca. 10mal empfindlicher als Coli und Pyocyaneum.

Etwas regellos sind die Verhältnisse bei den Sr-Salzen:

Tabelle XXXVII.

Skala der Sr-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe		
Cl'	0,77	Cl'	0,22	(— 34,2)
NO_3	0,95	NO_3'	0,33	(— 28,8)
J'	2,10	ClO_3'	7,5	
ClO_3'	2,17	J'	12,5	(— 7,5)
Br'	2,68	Br'	40,0	(— 14,0)

Die Anionenreihe ist hier nicht ganz umgekehrt (auch beim Ca nicht vollständig):

$$Br > ClO_3 > J > NO_2 > Cl.$$

Chlorid und Nitrat sind zum Farbstofftypus gekommen. An den starken individuellen Differenzen unter den Gramnegativen, ist wie gewöhnlich, die Cholera beteiligt.

Die Verhältnisse bei den Ba-Salzen erinnern an diejenigen der Ca-Salze, nur treten die Besonderheiten hier prägnanter hervor. Die Anionenreihe lautet nach den Gramindexen:

$$J < Br < Cl < ClO_3 < SCN < NO_3 < ClO_4.$$

Tabelle XXXVIII.

Skala der Ba-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe		
J'	0,90	J'	0,04	(+ 23,0)
Br'	0,98	Br'	0,50	
Cl'	1,01	$Fe(CN)_6'''$	3,4	
$Fe(CN)_6'''$	1,10	SCN'	8,0	(— 6,4)
ClO_3'	1,33	ClO_4'	15,0	(— 5,0)
SCN'	1,54	ClO_3'	27,0	(— 18,0)
NO_3'	1,89	Cl'	41,7	(— 55,0)
ClO_4'	2,22	NO_3'	> 57,0	(— 19,0)

Für die Halogene ist die Umkehr eine vollständige, nur halten sich Rhodanid und Perchlorat nicht in der Nachbarschaft des Jodids, wie

sie sonst zu tun pflegen. Das Jodid und Bromid sind in die Klasse des Farbstofftypus hinübergetreten — das Chlorid hält sich knapp an der Schwelle. Das dürfte wohl mit der ausgesprochenen Fällungswirkung des Ba zusammenhängen. Auffallend sind die hohen Spannungsindexe zu nennen, ebenso die starken individuellen Differenzen innerhalb der positiven bzw. negativen Gruppe. Das beruht auf der besonderen individuellen Empfindlichkeit des Pyocyaneum gegenüber den Ba-Salzen. Während sonst in der negativen Gruppe das Pyocyaneum zuweilen das resistenteste Glied vorstellt — ja unter allen 12 Arten am widerstandsfähigsten sich erweist, legt es hier eine bemerkenswerte Resistenzschwäche an den Tag. Beim Chlorid, Chlorat und Rhodanid zeigt es die größte Empfindlichkeit von allen 12 Arten, beim Bromid gehört es mit zu den schwächsten, beim Nitrat steht es an zweiter Stelle in der Empfindlichkeitsskala. Nur beim Jodid und Perchlorat nimmt es keine Ausnahmsstellung ein — ist aber auch nicht die resistenteste Art. Worauf diese Sonderstellung, deren Gegenstück wir bei den Quecksilbersalzen kennen lernen werden, beruht, läßt sich zurzeit nicht sagen, bei anderen Erdalkalisalzen ist sie kaum angedeutet. Zu erwähnen wäre noch, daß dem Jodid gegenüber Diphtherie 23mal empfindlicher ist als Pyogenes und die Tetragena.

Nicht minder interessant sind die Verhältnisse beim Zn.

Tabelle XXXIX.
Skala der Zn-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
NO_3'	0,21	ClO_3'	0,0010 (+ 30,5)
$C_6H_4O.\ HSO_3'$	0,27	SO_4''	0,0012 (+ 16,7)
Cl'	0,31	NO_3'	0,0013 (+ 16,0)
ClO_3'	0,42	Cl'	0,0016 (+ 16,1)
SO_4''	0,44	Br'	0,0016 (+ 32,6)
Br'	0,55	J'	0,0031 (+ 15,9)
J'	0,57	$C_6H_4O.\ HSO_3'$	0,0125 (+ 16,0)

Alle Zn-Salze gehören also dem Farbstofftypus an, was mit ihrer starken Fällungswirkung gut übereinstimmt. Auch das vergleichshalber herangezogene organische Salz, das phenolsulfosaure Zink, fügt sich in die Reihe gut ein. Auf der hydrolytischen Abspaltung von $H^{\cdot}$-Ionen allein kann das kaum beruhen, da reine starke Säuren den Farbstofftypus kaum andeutungsweise hervortreten lassen. Die Halogenanionen zeigen die normale Anordnung, die relativen Differenzen sind freilich nur gering. Merkwürdig sind die großen Spannungsindexe sowohl zwischen Grampositiven und Gramnegativen, als auch unter den Positiven. Das ist hier auf die Sonderstellung der Diphtheriebazillen zurückzuführen, die gegenüber allen Zinksalzen die empfindlichste Bakterienart darstellen. In der Gruppe der Positiven ist ja diese Stellung der Diphtherie normal, aber die Größe der Differenzen — 16- bis 32mal empfindlicher als Pyogenes — übersteigt das gewöhnliche Maß.

Aehnlich gestalten sich die Verhältnisse der nächstverwandten Cd-Salze, die ebenfalls alle dem Farbstofftypus angehören. Der Typus ist hier noch viel stärker ausgesprochen, trotzdem die hydrolytische Spaltung geringer ist als bei den Zn-Salzen. Sehr wenig hydrolysiert wird z. B. das Sulfat und weist trotzdem den sehr niedrigen (bzw. hohen) Gramindex von 0,02 auf. Das beweist wieder, daß die Anwesenheit von hydrolytisch abgespaltenen $H^{\cdot}$-Ionen höchstens mit-

wirken kann bei der Gestaltung des Farbstofftypus, nicht aber die Hauptursache dafür abgibt. Die Halogenanionenreihe erscheint hier umgekehrt, wie bei Ca und Ba — die Differenzen sind freilich gering gegenüber dem Hauptcharakter, der vom Kation Cd aufgedrückt wird. Die Diphtheriebazillen behaupten auch hier ihre höchste Stelle in der Empfindlichkeitsskala — daher auch hier die großen Spannungsindexe[1]).

Tabelle XL.
Skala der Cd-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
SO_4''	0,02	SO_4''	0,0019 (+ 25,0)
NO_3'	0,02	ClO_3'	0,0024 (+ 10,0)
ClO_3'	0,03	J'	0,0039 (+ 34,0)
J'	0,07	NO_3'	0,0047 (+ 5,0)
Br'	0,09	Br'	0,0080 (+ 11,3)
Cl'	0,11	Cl'	0,0091 (+ 20,0)

Ein interessantes Kapitel bieten die Verhältnisse der Hg-Salze.

Tabelle XLI.
Skala der Hg-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
Cl'	0,14	Cl'	0,011 (— 92,5)
(Cl. NH_4Cl)'	0,22	(Cl. NH_4Cl)'	0,012 (— 60,0)
Br'	0,29	Br'	0,024 (— 42,0)
CN'	0,43	CN'	0,062 (— 16,0)
J'	0,43	J'	0,062 (— 16,0)

Dem äußeren Anschein nach haben wir es hier wieder mit lauter Salzen von Farbstofftypus zu tun. Dem ist aber in Wirklichkeit nicht so. Es erfolgt hier eine künstliche Verschiebung der grampositiven und -negativen Hemmungswerte (Hw_+ und Hw_-) dadurch, daß die Pyocyaneumhemmungswerte sehr hoch sind und dadurch die ganze Summe der Negativen in die Höhe schnellt. Summiert man etwa beim $HgCl_2$ die Hemmungswerte die Grampositiven und dividiert die Summe durch 6, so bekommt man 0,00005 $\left(=\frac{0,00031}{6}\right)$. Summiert man sodann die 5 Hemmungswerte der Gramnegativen mit Ausnahme desjenigen für Pyocyaneum, so bekommt man $\frac{0,00041}{5} = 0,00008$. Unter dieser Voraussetzung bekäme man einen Gramindex $\frac{0,00005}{0,00008} = 0,62$ statt 0,14. Beim HgJ_2 ergäbe eine derartige Berechnung für die Grampositiven $\frac{0,000660}{6} = 0,000091$, für die Negativen $\frac{0,000385}{5} = 0,000077$, das gäbe also einen Gramindex $= \frac{0,000091}{0,000077} = 1,18$ statt 0,45, der Farbstofftypus würde sich also hier sogar als inverser entpuppen. Diese Erörterung gibt uns einen Beleg dafür, was schon früher angedeutet wurde, daß nämlich die statistische Methode gelegentlich individuelle Tatsachen vergewaltigen kann, gelegentlich aber auch eine Vergewaltigung der Majorität durch eine extrem hohe individuelle Ziffer ermöglicht und so unter Umständen das Bild der Wirklichkeit fälschen kann.

---

1) Als „groß" muß ein Gramindex sowie Spannungsindex bezeichnet werden, wenn er sich stärker vom Mittelwert 1,0 entfernt — sowohl nach oben hinauf in die Zehner usw. als nach unten in die Zentesimalen.

Berechnet man auf diese Weise die rektifizierten Gramindexe, so bekommt man folgende Reihe:

Cl′	(Cl. NH_4Cl)′	Br′	J′	CN′
0,62	0,86	0,95	1,18	1,19

die also mit der oben gegebenen ganz übereinstimmt, aber nach dem inversen Typus zu verschoben erscheint. Dem Ansteigen in der Halogenanionenreihe entspricht auch, wie wir sehen, das Ansteigen der Gramindexe.

Es erschien demnächst interessant, eine weitere Aufklärung der besonderen Hg-Resistenz des Pyocyaneum zu versuchen. Mit der Erklärung, daß hier nur eine Steigerung der auch bei anderen Salzen und bei den Farbstoffen vielfach vorgefundenen „Strenuität“ des Bakteriums vorliegt, wäre natürlich nicht viel geholfen, denn auch diese muß doch ihre besonderen Ursachen haben. Es wurde also vor allem die Frage erwogen, ob hier vielleicht nur eine Stammeseigentümlichkeit vorliegt, oder ob auch andere Pyocyaneum-Stämme dieselbe aufweisen. Außerdem wurden auch die nächsten Verwandten des Pyocyaneum, das B. fluorescens (Fluorescens liquefaciens) und B. putidum (non liquefaciens), sodann das B. prodigiosum und seine Varietät, das B. kieliense, und noch eine Reihe anderer Bakterienarten herangezogen. Der Hemmungsversuch wurde in halbverdünnter Bouillon angestellt, die mit dem $HgCl_2$-Zusatz zusammen 20 Minuten lang im Dampftopf erhitzt wurde. Er betraf 3 verschiedene Pyocyaneum-Stämme (nicht identisch mit unserem Teststamm), 5 Stämme von B. fluorescens liqu., 3 Stämme von B. fluorescens non liqu., 5 Stämme von B. prodigiosum, 2 von B. kieliense, außerdem je einen Stamm von B. subtilis, Sarc. lutea, Streptococcus pyogenes, B. mycoides, B. paratyphi B., B. dysenteriae Shiga sowie Flexner, B. melitense, V. Metchnikovi — alle aus der Institutssammlung. Hier die gefundenen Hemmungswerte:

B. subtilis	$^1/_{40000}$	B. fluor. non liqu. I	$^1/_{80000}$
Sarc. lutea	$^1/_{80000}$	„ „ „ „ II	$^1/_{1250}$
Strept. pyog.	$^1/_{80000}$	„ „ „ „ III	$^1/_{80000}$
B. mycoides	$^1/_{40000}$	B. pyocyaneum I	$^1/_{10000}$
B. paratyphi B	$^1/_{5000}$	„ „ II	$^1/_{1250}$
B. dysent. Shiga	$^1/_{80000}$	„ „ III	$^1/_{1250}$
„ „ Flexner	$^1/_{40000}$	B. prodigiosum A	$^1/_{5000}$
B. melitense	$^1/_{80000}$	„ „ I	$^1/_{5000}$
V. Metchnikovi	$^1/_{10000}$	„ „ II	$^1/_{5000}$
B. fluoresc. liqu. I	$^1/_{80000}$	„ „ III	$^1/_{5000}$
„ „ „ II	$^1/_{1250}$	„ „ IV	$^1/_{5000}$
„ „ „ III	$^1/_{1250}$	B. kieliense I	$^1/_{10000}$
„ „ „ IV	$^1/_{40000}$	„ „ II	$^1/_{10000}$
„ „ „ V	$^1/_{10000}$		

Wir entnehmen der Tabelle, daß die Spannungsweite der beobachteten Hemmungswerte eine bedeutende ist, indem manche Stämme 64mal resistenter sind als andere. Von 4 Pyocyaneum-Stämmen — wenn man den Teststamm mithineinbezieht — zeigen 3 den höchsten Resistenzwert $^1/_{1250}$, einer den noch immerhin beträchtlichen von $^1/_{10000}$. Aehnlich verhält es sich mit den Fluorescens-Stämmen. Wenn man Pyocyaneum und Fluorescens als arteins betrachtet, wofür Systematik und Variabilitätslehre viel Anhaltspunkte bieten, und demgemäß

auch gemeinsam betrachtet, so findet man unter 12 Stämmen 6 mit der Maximalresistenz $^1/_{1250}$, 2 mit $^1/_{10000}$, 1 mit $^1/_{40000}$, 3 mit $^1/_{80000}$. Hier finden wir also in bezug auf Hg-Festigkeit eine ziemlich ausgedehnte Variabilitätsskala, eine Eigentümlichkeit, die in dieser Gruppe auch in bezug auf andere Eigenschaften vielfach beobachtet wurde. Die Prodigiosum-Stämme zeigen übereinstimmend $^1/_{5000}$, die Kieliense-Stämme $^1/_{10000}$. Von den anderen Bakterienarten wäre zu erwähnen der V. Metchnikovi mit $^1/_{10000}$, sowie der Paratyphus B mit $^1/_{5000}$.

Auf Grund dieses letzten Befundes wurde noch ein eingehenderer Versuch mit Paratyphusstämmen angestellt und zwar mit 5 verschiedenen Paratyphus A-Stämmen, mit 11 Paratyphus B-Stämmen und mit 8 Enteritis-Stämmen, die alle der Institutssammlung entstammten. Es zeigten von den 5 Paratyphus A 1 Stamm den Hemmungswert $^1/_{5000}$, 3 Stämme $^1/_{10000}$, 1 Stamm $^1/_{20000}$. Von den 11 Paratyphus B-Stämmen hatten 9 den Wert von $^1/_{5000}$, 2 denjenigen von $^1/_{10000}$ aufzuweisen. Von den 8 Enteritis-Stämmen zeigten 6 den Wert $^1/_{10000}$, 2 einen von $^1/_{40000}$. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Paratyphus B-Stämme die resistentesten sind, hinter ihnen kommen mit ungefähr gleicher Resistenz die A- sowie Enteritis-Stämme.

Die Hg-Resistenz des Pyocyaneum erstreckt sich nicht nur auf die vorgenannten einfachen und komplexen anorganischen Salze (sie ist auch beim nicht angeführten Oxycyanid vorhanden), sie ist auch bei organischen Verbindungen, soweit untersucht, festzustellen, so beim Quecksilberäthylchlorid und beim Quecksilberfluorescein.

Nach alledem eine sichere Erklärung der Hg-Festigkeit der erwähnten Bakterienarten zu geben, ist nicht leicht. Mir hat bei diesen Untersuchungen sowie bei der Auswahl der herangezogenen Bakterienarten die Hypothese vorgeschwebt, daß die Ursache der Hg-Festigkeit in der Alkaliproduktion bestehen könnte, denn durch Alkali kann bekanntlich Quecksilber aus löslichen Salzen gefällt und somit entgiftet werden. Tatsächlich zeichnen sich die quecksilberfesten Bakterienarten durch alkalische Stoffwechselprodukte aus — so die Fluorescens-, die Prodigiosum-Gruppe, der Paratyphus B. Ich habe bedauert, das B. alcaligenes nicht untersuchen zu können, da ich keinen Stamm zur Verfügung hatte — im Sinne der Hypothese müßte man auch bei ihm eine größe Hg-Festigkeit erwarten. Die Alkaliproduktion müßte natürlich nicht unbedingt in Form von freier Alkaliausscheidung erfolgen — schon durch Anhäufung solcher Produkte in der Umgebung der Bakterien könnte einen gewissen Schutzwall abgeben. Tatsächlich sind ja die Bakterien in alten Pyocyaneum- oder Prodigiosum-Kulturen in eine schleimartige, stark alkalisch reagierende Masse umgewandelt. Weitere Versuche werden natürlich zur Bekräftigung der hier ausgesprochenen Hypothese nötig sein.

Im Sinne dieser Hypothese wäre wahrscheinlich auch die Beobachtung zu verwerten, daß auch gegenüber dem $ZnCl_2$, vor allem aber dem $CdCl_2$ die Fluorescens-, Pyocyaneum-, Prodigiosum- und Kieliense-Stämme eine ausgeprochene Festigkeit aufweisen. Zum Beleg folgende Resultate eines Hemmungsversuches in $CdCl_2$-Bouillon: (s. nächste Seite)

Die Differenzen der Giftfestigkeit sind hier besonders ausgeprägt. Selbstverständlich könnte die für Hg-Salze ausgesprochene Hypothese auch auf Zn- und Cd-Salze Anwendung finden, ebenso auf Au-Salze, denen gegenüber Pyocyaneum ebenfalls elektiv giftfest ist.

B. subtilis	$^1/_{27000}$
Sarc. lutea	$^1/_{248000}$
Strept. pyog.	$^1/_{243000}$
B. mycoides	$^1/_{27000}$
B. paratyphi B	$^1/_{27000}$
B. dysent. Shiga	$^1/_{81000}$
„ „ Flexner	$^1/_{81000}$
B. melitense	$^1/_{243000}$
V. Metschnikovi	$^1/_{9000}$
B. fluoresc. liqu. I	$^1/_{500}$
„ „ „ II	$^1/_{500}$
„ „ „ III	$^1/_{500}$
„ „ „ IV	$^1/_{500}$
„ „ „ V	$^1/_{500}$

B. fluoresc. non liqu. I	$^1/_{1000}$
„ „ „ „ II	$^1/_{500}$
„ „ „ „ III	$^1/_{1000}$
B. pyocyaneum I	$^1/_{500}$
„ „ II	$^1/_{500}$
„ „ III	$^1/_{500}$
B. prodigiosum A	$^1/_{500}$
„ „ I	$^1/_{500}$
„ „ II	$^1/_{500}$
„ „ III	$^1/_{500}$
„ „ IV	$^1/_{500}$
B. kieliense I	$^1/_{1000}$
„ „ II	$^1/_{1000}$

Die Al-Salze zeigen schwach ausgesprochenen Farbstofftypus — in bezug auf die Anionen, wie es scheint, eine inverse Rehe: $SO_4 < Cl < J$.

	SO_4''	Cl'	J'
Gramindex	0,78	0,82	0,90
Spannungsindex	0,50	0,43 (+ 10,0)	0,50

Daß trotz der deutlichen Hydrolyse der Farbstofftypus schwach ausgeprägt ist, zeigt wieder einmal die untergeordnete Bedeutung der $H^{\cdot}$-Ionen für dessen Zustandekommen. Dafür würde auch das Verhalten des ebenfalls zur III. Gruppe gehörigen Yttriumnitrats sprechen. Sein Gramindex beträgt 0,25, sein Spannungsindex 0,06, trotzdem es, wie die anderen Salze seltener Erden, nicht merklich hydrolytisch gespalten wird. Zu bemerken ist hier die elektive Giftfestigkeit des B. vulgare, welche bedingt, daß der Gramindex höher erscheint, als ihm zukommt. Schaltet man nach dem bei den Hg-Salzen geübten Vorgang den Hemmungswert für B. vulgare als abnorm hoch aus, so bekommt man für die Positiven einen Durchschnittshemmungswert $\frac{0,060}{6} = 0,010$, für die Negativen $\frac{0,082}{5} = 0,0164$, das ergibt einen Gramindex $\frac{0,0100}{0,0164} = 0,61$ (statt 0,25). Auch wieder also ein Beispiel der Fälschung der Resultate durch individuelle Abnormitäten. Von anderen Salzen seltener Erden zeigen Erbiumchlorid, Praseodymnitrat und Neodymnitrat schwach ausgeprägten Farbstofftypus.

Von Salzen der Kationen der IV. Gruppe ist das Titanchlorid hydrolytisch gespalten und zersetzlich — zeigt sehr schwach inversen Typus. Das Zirkonnitrat hat einen Gramindex von 0,82 aufzuweisen beide bei ziemlich hoher Toxizität. Auch die Cero- und Cerisalze zeigen entweder schwachen Farbstofftypus oder sind „gramneutral" (Gramindex = 1,0). Dasselbe gilt von den Thoriumsalzen sowie von den untersuchten Bleisalzen, so daß im allgemeinen die Salze der Kationen der Kohlenstoffgruppe, soweit untersucht, keine ausgesprochene Gramspezifität an den Tag legen.

Aus der Stickstoffgruppe (V) wäre das Niobkaliumfluorcid mit einem Gramindex von 0,68 zu erwähnen, der wohl auf das Fluoranion zurückzuführen ist (alle untersuchten Fluoride weisen den Farbstofftypus auf). Das Kaliumantimonyltartrat hat ausgesprochenen Farbstofftypus (Gramindex 0,36, Spannungsindex 0,017), was wohl mit dem SbO zusammenhängt — man erinnere sich an das Na_3SbS_4 mit einem Gramindex von 0,07, einem Spannungsindex von 0,006. Bei Wismutsalzen waren wegen der mangelhaften Löslichkeit keine genaueren Daten zu erzielen.

Aus der Sauerstoffgruppe (VI) haben wir die Uranylsalze ohne ausgesprochenen Charakter und das Chromchlorid ($CrCl_2$) von schwach inversem Typus. Die Rolle des Wolframs und des Molybdäns ist schwer zu beurteilen, da sie nur in Form von Sauerstoffsalzen geprüft wurden.

Aus der Fluorgruppe (VII) sind die Mangansalze mit mäßigem Farbstofftypus zu bemerken und mit starker individueller Empfindlichkeit der Cholera. Die Relation der Gram- und Spannungsindexe: $SO_4 < Cl$ hängt mit dem fällenden Charakter des $Mn^{\cdot\cdot}$-Ions zusammen, der in Anwesenheit des SO_4''-Ions besser zur Geltung kommt.

In der VIII. Gruppe treten uns zunächst die Eisensalze in 2 Wertigkeitsstufen entgegen. Die Salze des dreiwertigen Eisens, die Ferrisalze, sind bekanntlich stärker hydrolysiert als die entsprechenden Salze des zweiwertigen Metalls, die Ferrosalze. In Uebereinstimmung mit dem, was oben über die Bedeutung der bei der Hydrolyse frei werdenden $H^{\cdot}$-Ionen gesagt wurde, zeigen die Ferrisalze einen deutlicheren Farbstofftypus, als die entsprechenden Ferrosalze.

Tabelle XLII.

Skala der Eisensalze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
$FeSO_4$	0,60	Fe_2Cl_6	0,20
Fe_2Cl_6	0,72	$FeSO_4$	0,30
$FeCl_2$	0,81	$FeNH_4\ (SO_4)_2$	0,40(—2,5)
$FeNH_4\ (SO_4)_2$	0,88	$FeCl_2$	0,47
$FeSO_4\ (NH_4)_2SO_4$	1,03	$FeSO_4\ (NH_4)_2SO_4$	2,0 (—2,7)
$FeBr_2$	1,09	$FeBr_2$	2,0 (—2,0)

Für die zweiwertigen Salze haben wir die Reihe:

$$SO_4 < Cl < Br,$$

was mit dem fällenden Charakter der Eisensalze übereinstimmt: je weniger quellend ein Anion, desto ausgeprägter der Farbstofftypus. Das Ferrichlorid zeigt ihn stärker, als das Ferrochlorid, das Eisenammoniumalaun ($Fe^{\cdot\cdot\cdot}$) stärker als das Mohrsche Salz ($Fe^{\cdot\cdot}$), die Ferricyanide stärker als die Ferrocyanide (s. beim K, NH_4, Ca).

Auch die Ni-Salze zeigen schwachen Farbstofftypus — die schwach abgestufte Reihe lautet:

$$SO_4 < NO_3 < Br < Cl.$$

Stärker ausgesprochen ist dieser Typus bei den Co-Salzen, besonders bei den einfachen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Gramspezifität und Wertigkeit des Kations läßt sich nicht feststellen. Zumeist ist der Farbstofftypus bei den zweiwertigen einfachen Salzen stärker ausgesprochen, schwächer bei den dreiwertigen komplexen. Doch bilden hier das Luteochlorid sowie das Trinitratotriaminokobalt Ausnahmen. Im stark komplexen Kobalticyankalium verschwindet der Charakter des Kobalts, sowie es für die meisten Reagenzien unerreichbar wird — der ausgesprochene inverse Typus dürfte hier auf Rechnung des Cyanions zu stellen sein. Unter den Gramnegativen ist die Cholera vielfach elektiv empfindlich — bis 60mal empfindlicher als Coli oder Proteus. Bei der nahen Aufeinanderfolge der einfachen Salze hat die Aufstellung einer Anionenreihe wenig Bedeutung.

Die untersuchten Palladium- und Platinsalze zeigen keinen ausgesprochenen Typus. Das osmiumsaure Kalium (K_2OsO_4) zeigt als Oxydator Farbstofftypus (Gramindex 0,44, Spannungsindex 0,08). Von den Metallsalzen der I. Gruppe zeigen die Kupfersalze schwachen

Tabelle XLIII.
Skala der Co-Salze.

Gramindexe		Spannungsindexe	
Luteo-Cl''''''	0,26	Luteo-Cl''''''	0,025 (— 40,0)
$(NH_3)_3(NO_3)_3'''$	0,36	$(NH_3)_3(NO_3)_3'''$	0,10 (— 10,0)
J_2''	0,42	Cl_2''	0,12 (— 10,4)
$(ClO_3)_2''$	0,42	Purpureo-Cl''''''	0,13
$(NO_3)_2''$	0,42	$(SCN)_2''$	0,15 (— 4,0)
$(SCN)_2''$	0,43	Br_2''	0,16
SO_4''	0,44	$(ClO_3)_2''$	0,16
Cl_2''	0,44	Roseo-Cl''''''	0,16
Br_2''	0,52	J_2''	0,18 (— 60,0)
F_2''	0,56	$(NO_3)_2''$	0,18 (— 8,5)
Purpureo-Cl''''''	0,74	SO_4''	0,20 (— 11,7)
Roseo-Cl''''''	0,82	$(NH_3)_2(NO_2)_4K'''$	0,23 (— 7,5)
$(NH_3)_4CO_3NO_3'''$	0,83	F_2''	0,25 (— 5,4)
$[SCN \cdot NH_4SCN]_2''$	0,97	$[SCN \cdot NH_4SCN]_2''$	0,36
$(NH_3)_2(NO_2)_4K'''$	0,98	$(NH_3)_4CO_3 \cdot NO_3'''$	0,37
$K_3(CN)_6'''$	> 2,90	$K_3(CN)_6'''$	> 8.0

Farbstofftypus (Gramindexe 0,80 und 0,95), das Silbernitrat schwach inversen Typus (1,10), Goldsalze dagegen Farbstofftypus. Derselbe ist beim Goldchlorid stärker als beim Doppelsalz Goldnatriumchlorid, wo die NaCl-Komponente wohl auf ihn dämpfend einwirkt (0,53 gegen 0,63). Zu bemerken ist hier, ebenso wie bei den Quecksilbersalzen die elektive Giftfestigkeit des Pyocyaneum. Sollte die Hypothese von der schützenden Rolle der Produktion basischer Stoffe sich bewähren, so wäre sie natürlich auch hier anwendbar.

Und nun wollen wir ebenso, wie wir es oben bei der Toxizität getan haben, an der Hand einer allgemeinen Uebersicht der Gramindexe, geordnet nach Anionen und Kationen, den Zusammenhang der Kationen mit der Gesamtspezifität zu ermitteln suchen (s. Tab. XLIV).

Bei den Fluoriden ergibt sich folgende Kationenskala der Gramindexe:

$$\begin{matrix} Na & < NH_4 < & Co & < Rb < & K & < NbK \\ 0{,}50 & 0{,}51 & 0{,}56 & 0{,}66 & 0{,}68 & 0{,}68 \end{matrix}$$

alle Fluoride zeigen Farbstofftypus, der Einfluß der Kationen ist relativ gering.

Bei den Chloriden lautet die Kationenreihe:

$$\begin{matrix} Cd < & Hg < & Zn < & Co < & Au < & (Hg) < & Mn < & Fe^{\cdots} < & Ce^{\cdots}, & Sr < & Be \\ 0{,}11 & 0{,}14 & 0{,}31 & 0{,}44 & 0{,}53 & (0{,}62) & 0{,}71 & 0{,}72 & 0{,}77 & 0{,}77 & 0{,}80 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} < Fe^{\cdot\cdot} < & Al < & Cu < & Th < & Ba < & Ti, & Pt < & NH_4 < & Cr < & Na < & K \\ 0{,}810 & ,82 & 0{,}90 & 1{,}00 & 1{,}01 & 1{,}09 & 1{,}09 & 1{,}36 & 1{,}44 & 1{,}55 & 1{,}59 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} < Li < & Ca < & Mg \\ 1{,}92 & 2{,}26 & 2{,}63 \end{matrix}$$

Der eingeklammerte Hg-Wert ist der nach früheren Ausführungen rektifizierte Gramindex. Die Wertigkeit der Kationen übt im allgemeinen keinen nennenswerten Einfluß auf die Gramspezifität aus — finden wir doch ein-, zwei-, drei- und vierwertige Kationen in bunter Reihenfolge durcheinander gemengt. Für die Alkalikationen ergibt sich:

$$NH_4 < Na < K < Li.$$

für die Erdalkalikationen:

$$Sr < Be < Ba < Ca < Mg,$$

beide Teilreihen sind ineinander geschaltet in der allgemeinen Reihe Das Li, das in der ersten oben steht, nähert sich dem Mg, mit dem es manche anderen Eigenschaften gemeinsam hat. Ebenso steht Be nahe

Tabelle

Skala der Gramindexe, geordnet

Die eingeklammerten Werte bei den Hg-Salzen sowie beim $Y(NO_3)_3$ bedeuten

	F′	Cl′	Br′	J′	SCN′	ClO_3'	ClO_4'	BrO_3'	JO_3'	CrO_4''	$Fe(CN)_6'''$	$Fe(CN)_6''''$	NO_3'	P_2O_7''''
Na·	0,50	1,55	2,66	4,60	4,21	> 2,44	3,63	> 3,44	2,95	125,3	.	> 1,90	2,78	0,30
K·	0,68	1,59	2,59	2,43	2,26	.	.	> 1,81	1,85	629,0	0,90	> 1,25	> 3,48	0,47
NH_4·	0,51	1,36	1,31	1,57	2,57	.	> 3,15	.	2,10	.	0,77	1,00	3,00	.
Li·	.	1,92	2,58	2,21	2,43	2,18	.	.	4,10	.	.	.	3,00	.
Rb·	0,66	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Be··	.	0,80	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,27	.
Mg··	.	2,63	2,67	2,10	.	2,57	.	.	.	.	.	.	2,79	.
Ca··	.	2,26	2,02	0,93	1,42	2,54	.	.	1,57	.	1,09	2,29	2,49	.
Sr··	.	0,77	2,68	2,10	.	2,17	.	.	.	.	.	.	0,95	.
Ba··	.	1,01	0,98	0,90	1,54	1,33	2,22	.	.	.	1,10	.	1,89	.
Zn··	.	0,31	0,55	0,57	.	0,42	.	.	.	.	.	.	0,21	.
Cd··	.	0,11	0,09	0,07	.	0,03	.	.	.	.	.	.	0,02	.
Hg··	.	0,14	0,29	0,43	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	.	(0,62)	(0,95)	(1,18)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Al···	.	0,82	.	0,90	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ce···	.	0,77	0,66	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,00	.
Fe··	.	0,81	1,09	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Fe···	.	0,72	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ni··	.	0,97	0,93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,88	.
Co··	0,56	0,44	0,52	0,42	0,43	0,42	.	.	.	.	.	.	0,42	.

beim Al, mit dem es eine ähnliche Verwandtschaft verbindet. Zu bemerken sind die Anfangsglieder der Reihe:

$$Cd < Hg < Zn < CO,$$

die in ähnlicher Anordnung vielfach auch am Anfang anderer Reihen wiederkehren werden. Endlich beachte man $Fe^{\cdots} < Fe^{\cdot\cdot}$.

Die Kationenreihe der Gramindexe der Bromide stellt sich folgendermaßen dar:

Cd <	Hg <	Co <	Zn <	Ce <	Ni,	UO_2 <	(Hg) <	Ba <	Fe·· <	NH_4 <	Ca <
0,09	0,29	0,52	0,55	0,66	0,93	0,93	(0,95)	0,98	1,09	1,31	2,02

Li <	K <	Na <	Mg <	Sr
2,58	2,59	2,66	2,67	2,68

Auch hier also kein nachweisbarer Einfluß der Wertigkeit der Kationen. Die Reihe der Alkalikationen ist:

$$NH_4 < Li < K < Na,$$

diejenige der Erdalkalikationen:

$$Ba < Ca < Mg < Sr,$$

also ähnlich wie bei den Chloriden, nur ist das Sr umgestellt, was mit dem Ausnahmswert des $SrCl_2$ (0,77) in Beziehung steht. Auch hier sind beide Teilreihen ineinander geschaltet. Die Anfangsreihe lautet:

$$Cd < Hg < Co < Zn$$

also ähnlich wie bei den Chloriden.

XLIV.
nach Anionen und Kationen.
korrigierte Werte im Sinne der früheren Ausführungen.

SO_4''	S_2O_3''	S_2O_7''	S_2O_8''	TeO_4''	TeO_3''	BF_4'	MoO_4''	WO_4''	Ac'	Tart''	Benz'	Sal'	Ox''	Citr'''
> 1,20	0,80	0,77	.	4,0	0,52	0,68	1,61	0,94	2,44	1,62	7,81	0,83	> 0,41	0,51
.	1,52	0,82	0,44	2,62	2,00	1,00	1,81	.	2,85	1,43	.	1,38	0,42	0,33
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,05	.	.	> 0,50	0,71
> 1,43	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	> 0,57	0,56
.	.													
1,01	.													
1,70	.													
.	.													
.	.													
.	.													
0,44	.													
0,02	.													
.	.													
.	.													
0,78	.													
.	.													
0,60	.													
.	.													
0,83	.													
0,44	.													

Ergänzungen

Cl'		Br		NO_3'		SO_4''	
Fl·	?	Tl·	?	Tl·	> 2,00	Cu··	0,95
Cu··	0,90	UO_2··	0,93	Ag·	1,10	Mn··	0,64
Cr··	1,44			Pb··	0,93		
Mn··	0,71			Y···	0,25 (0,61)		
Th····	1,00			Nd···	0,95		
Ti····	1,09			Th····	0,67		
Pt····	1,09			Zr····	0,82		
Pb··	?						
Au···	0,53						

Die Gramindexe der Jodide geben folgende Kationenreihe:

$$\underset{0,07}{Cd} < \underset{0,42}{Co} < \underset{0,43}{Hg} < \underset{0,57}{Zn} < \underset{0,90}{Al}, \quad \underset{0,90}{Ba} < \underset{0,93}{Ca} < \left\{\begin{matrix} Hg \\ 1,18 \end{matrix}\right\} < \underset{1,57}{NH_4} < \underset{2,10}{Mg}, \quad \underset{2,10}{Sr} < \underset{2,21}{Li} < \underset{2,43}{K} < \underset{4,60}{Na}$$

Kein Einfluß der Wertigkeit der Kationen. Die Alkalikationen reihen sich aneinander:

$$NH_4 < Li < K < Na,$$

die Erdalkalikationen:

$$Ba < Ca < Mg, Sr,$$

beide übereinstimmend mit ihrem Verhalten bei den Bromiden. Die Ausgangsreihe ist etwas umgestellt:

$$Cd < Co < Hg < Zn$$

Die Reihe der Rhodanide hat folgenden Verlauf:

$$\underset{0,43}{Co} < \underset{1,42}{Ca} < \underset{1,54}{Ba} < \underset{2,26}{K} < \underset{2,43}{Li} < \underset{2,57}{NH_4} < \underset{4,21}{Na}$$

das ergibt:

$$Ca < Ba \text{ sowie: } K < Li < NH_4 < Na.$$

Die Chloratreihe lautet:

$$\underset{0,03}{Cd} < \underset{0,42}{Co}, \quad \underset{0,42}{Zn} < \underset{1,33}{Ba} < \underset{2,17}{Sr} < \underset{2,18}{Li} < \underset{> 2,44}{Na} < \underset{2,54}{Ca} < \underset{2,57}{Mg}$$

Wir hätten also:

$$Cd < CO, Zn \quad Li < Na \quad Ba < Sr < Ca < Mg,$$

die letzte Reihe wäre eine Umkehrung der Reihe steigender Atomgewichte (und vielleicht steigender Fällungskraft?).

Die Perchlorate geben: Ba < NH_4 < Na
2,22 > 3,15 3,63

die Bromate: K < Na
> 1,81 > 3,44

die Jodate: Ca < K < NH_4 < Na < Li
1,57 1,85 2,10 2,95 4,10

die Ferrocyanate: NH_4 < H < Na < Ca
1,00 > 1,25 > 1,90 2,29

die Ferricaynate: NH_4 < K < Ca < Ba
0,77 0,90 1,09 1,10

die Chromate: Na < K
125,3 629,0

die Pyrophosphate: Na < K
0,30 : 47

die Thiosulfate: Na < K
0,80 1,52

die Pyrosulfate: Na < K
0,77 0,82

die Tellurite: Na < K
0,52 2,00

die Tellurate: K < Na
2,62 4,00

die Borfluoide: Na < K
0,68 1,00

die Molybdate: Na < K
1,61 1,81

Bei den Nitraten finden wir:

Cd < Zn < Y < Co < {Y} < Th < Zr < Ni < Pb < Nd < Sr, < Ag
0,02 0,21 0,25 0,42 {0,61} 0,67 0,82 0,88 0,93 0,95 0,95 1,10
< Be < Ba < Te < Ca < Na < Mg < NH_4, Li < K
1,27 1,89 > 2,0 2,49 2,78 2,79 3,00 3,00 > 3,48

auch hier kein eindeutiger Einfluß der Wertigkeit der Kationen. Das Li steht stets in der Nachbarschaft von Mg. Die Alkalikationen ordnen sich an:

Na < NH_4, Li < K,

die Erdalkalikationen:

Sr < Be < Ba < Ca < Mg,

die Anfangsreihe lautet:

Cd < Zn < Co.

Die Sulfate geben:

Cd < Zn, Co < Fe·· < Mn < Al < Ni < Cu < Be < Na < Li < Mg
0,02 0,44 0,44 0,60 0,64 0,68 0,83 0,95 1,01 > 1,20 > 1,43 1,70

Kein Einfluß der Wertigkeit sichtbar. Die Reihe der Alkalikationen (unsicher wegen der mangelhaften Löslichkeit) lautet: Na < Li,
diejenige der Erdalkalikationen: Be < Mg,
die Anfangsreihe mit geringer Variation: Cd < Zu, Co,

Bei den Azetaten haben wir: Na < K < Ca
2,44 2,85 > 3,40

bei den Tartraten: SbO.K < NH_4 < K < Na
0,36 1,05 1,43 1,62

bei den Salizylaten: Na < K
0,83 1,38

Die Oxalate geben die Reihe: Na < K < NH_4 < Li
< 0,41 0,42 < 0,50 < 0,57

die Citrate: K < Na < Li < NH_4 < Mg
0,33 0,51 0,56 0,71 < 0,85

Bei den Citraten des Na, K, Li ist die elektive Resistenz des Milzbrandes zu bemerken, der hier entgegen seinem sonstigen Verhalten 2—5mal resistenter ist als Pyogenes und Candicans und mit seinem Resistenzgrad bis unter die Gramnegativen hinaufragt.

Indem wir jetzt wieder, wie bei der Behandlung der Toxizität, daran gehen, uns ein Gesamtbild von der Wirkung der Ionen auf die Gramspezifität zu verschaffen, wollen wir wie dort statistisch vorgehen. Um also die Anionen in ihrer Wirksamkeit zu vergleichen, werden diejenigen Kationen gewählt, die z. B. sowohl als Chloride, Bromide, Jodide und Rhodanide vorkommen, die Gramindices jeder Gruppe, also der Chloride usw., besonders summiert und die Summen untereinander verglichen. Die eingeklammerten Ziffern am Ende der Reihen bedeuten die Anzahl der Salze, die für jedes Anion summiert wurden. Die Werte haben natürlich nur Vergleichswert und genügen als solche zu unserer Orientierung. Um zu einem „Durchschnittsgramindex" für jedes Anion zu gelangen (d. h. für jedes Salz eines hypothetisch gedachten „Durchschnitts-Kations"), müßte man einen etwas umständlicheren Weg gehen. Man müßte nämlich in jeder Reihe also für Chloride usw. die grampositiven Hemmungswerte der herangezogenen Salze unter Berücksichtigung der Kationenvalenzen besonders summieren, ebenso für sich die negativen Hemmungswerte derselben Salze und die einander entsprechenden Summen durcheinander dividieren. Als Beispiel für eine solche Berechnung sei ein Vergleich der Chloride, Bromide, Jodide und Rhodanide des Na, K, NH_4, Li, Ca, Ba und Co gegeben:

	Cl′	Br	J′	SCN′	
Na·	10,83	12,00	4,51	6,00	Hw+
K·	10,60	11,00	3,60	3,50	
NH_4·	9,40	7,35	2,41	3,19	
Li·	9,56	8,45	1,93	4,35	
$\frac{Ca^{··}}{2}$	5,94	3,80	0,70	0,68	
$\frac{Ba^{··}}{2}$	2,02	1,64	0,72	0,72	
$\frac{Co^{··}}{2}$	0,0130	0,0162	0,0172	0,0152	
	48,3630	44,2562	13,8872	18,4552	
Na·	7,00	4,50	0,98	1,42	Hw—
K·	6,65	4,25	1,48	1,55	
NH_4·	6,90	5,60	1,53	1,24	
Li·	4,96	3,28	0,87	1,79	
$\frac{Ca^{··}}{2}$	2,62	1,55	0,74	0,55	
$\frac{Ba^{··}}{2}$	1,98	1,68	0,80	0,47	
$\frac{CO^{··}}{2}$	0,0296	0,0312	0,0406	0,0352	
	30,1396	20,7912	6,4406	7,0552	

Wir bekommen durch Division der Summen der Hw + durch die Summen der Hw — die gesuchten „Durchschnittsgramindexe" also:

Cl' < Br' < J' < SCN'
1,60 2,12 2,16 2,51

Dieser lange Weg ist jedoch nicht unbedingt notwendig, da die einfacher zu gewinnenden Summen der Gramindexe genügende Anhaltspunkte zum Vergleich des Einflusses der Anionen auf die Gramspezifität liefern. Hier folgt eine Reihe der so gewonnenen Vergleichszahlen:

1) Cl < Br < J < SCN < NO_3 (7)
10,13 12,66 13,06 14,86 > 17,16

2) Br < J < NO_3 (11)
16,05 17,90 > 21,03

3) Cl < ClO_3 < Br (9)
11,00 14,10 14,75

4) J < SCN < ClO_4 (3)
7,07 8,32 > 9,00

5) Ox < Citr. < Cl < Br < J < JO_3 < SCN < NO_3 (4)
< 1,90 2,11 6,42 9,14 10,81 11,0 11,47 > 12,26

6) SO_4 < Cl (12)
> 10.04 11,97

7) P_2O_7 < Ox < Citr < F < S_2O_7 < BF_4 < Sal < S_2O_3 < TeO_3
0,77 < 0.83 0,84 1,18 1,59 1.68 2,21 2,32 2,52
< Tart < Cl < $Fe(CN)_6$'''' < MoO_4 < JO_3 < Br < BrO_3 < Ac
3,05 3,14 > 3,15 3,42 4,80 5,25 > 5,25 5,29
< NO_3 < SCN < TeP_4 < J < CrO_4 (2)
> 6,26 6,47 6,62 7.03 754,3

Aus diesen Reihen läßt sich unter Zuziehung der früher angegebenen Einzelreihen (besonders beim Na und K) folgende allgemeine Reihe des Einflusses der Anionen auf den Wert der Gramindexe deduzieren, die natürlich nur als erste Annäherung gelten kann:

< PO_3 — SbS_4 — P_2O_7 — H_2AsO_4 — $HSeO_3$ — B_4O_7 — Ox — Citr — Phosph-Wolfr — HF_2 — OsO_4 — S_2O_8 — HSO_3 — F — $HAsO_4$ — SO_3 — As_2O_4 — S_2O_7 — BF_4 — $Fe(CN)_6$''' — WO_4 — JO_4 — CN — HPO_4 — As_2O_4 — Sal — S_2O_3 — CO_3 — SO_4 — TeO_3 — N_3 — HPO_3 — Tart — Cl — H_2PO_2 — CNO — $Fe(CN)_6$'''' — MoO_4 — Form — Nitropr — NO_2 — ClO_3 — JO_3 — Br — BrO_3 — Ac — TeO_4 — J — SCN — NO_3 — ClO_4 — Benz — Cr_2O_7 — CrO_4 <

Den ganzen Zusammenhang dieser Aufeinanderfolge zu erklären, vermögen wir bei dem gegenwärtigen Stande unserer kolloidchemischen Kenntnisse noch nicht, sind doch sehr viele der hier vorkommenden Salze in dieser Richtung noch gar nicht untersucht worden. Der Annahme der oben ausgesprochenen Hypothese, daß, je stärker ein Anion fällend wirkt, desto mehr es eine Verschiebung zum Farbstofftypus, je stärker quellend, desto stärker es eine Verschiebung zum inversen Typus bewirkt, scheint Nichts entgegenzustehen. Ob dies freilich die einzige Gesetzmäßigkeit ist, die diese Erscheinungen beherrschen, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Hervorzuheben sind die Teilrelationen:

F < Cl < Cr < J < SCN < NO_3
Cl < ClO_3 < ClO_4
Br < BrO_3
JO_4 < JO_3 < J

dagegen, d. h. die Halogenanionen wirken in der physiologischen Anionenreihe, die Sauerstoffsalze der Halogenide

stärker als die reinen Halogensalze — beim Jod ist das Verhältnis umgekehrt. Sodann haben wir:

$$\mathrm{Ox < Citr < F < Tart < Cl < ClO_3 < Br < Ac < NO_3 < J < SCN < Benz}$$

ebenfalls in Uebereinstimmung mit der physiologischen Anionenreihe. Man bemerke auch:

$$\mathrm{TeO_3 < TeO_4} \qquad \mathrm{Cr_2O_7 < CrO_4}$$

also in der zweiten Hälfte der Reihe wirken höhere Oxydationsstufen stärker im Sinne des inversen Typhus, als niedrigere (Ausnahme J!). Als Gegenstück sehen wir in der ersten Hälfte der Reihe, daß umgekehrt höhere Oxydationsstufen den Farbstofftypus begünstigen, so

$$\mathrm{S_2O_8 < S_2O_7 < S_2O_3}.$$

An der Spitze der Reihe finden wir das Metaphosphat, in der Mitte ungefähr das Orthophosphat und Orthophosphit, in Uebereinstimmung damit steht die Tatsache, daß unter den Phosphorsäuren gerade die Metaphosphorsäure durch Eiweißfällungsvermögen ausgezeichnet ist. Worauf der stark inverse Typus der Chromate (und Biochromate) zurückzuführen ist, wäre schwer zu sagen — zur Betätigung von Oxydationswirkungen bedürfen dieselben bekanntlich einer sauren Reaktion, während hier die schwach alkalische Reaktion des Nährbodens durch die hydrolytische Spaltung der Chromate noch gesteigert wird.

Wir wollen nunmehr, um einen Ueberblick über den Einfluß der Kationen auf die Gramspezifität zu gewinnen, in der oben bei den Anionen geschilderten Weise Vergleichsreihen der Kationen aufstellen:

1) $$\begin{array}{ccc} \mathrm{Na} & < & \mathrm{K} \\ 165{,}41 & & 664{,}49 \end{array} \qquad (22)$$

Dieses Resultat gibt zu Bedenken Anlaß — es ist unter Verwertung der Chromatwerte gewonnen, die durch ihre extreme Größe dominierend wirken. Lassen wir diese aus, so bekommen wir eine umgekehrte Reihenfolge, die größeren Anspruch auf „durchschnittliche“ Giltigkeit erheben darf:

2) $$\begin{array}{ccc} \mathrm{K} & < & \mathrm{Na} \\ 35{,}49 & & 40{,}11 \end{array} \qquad (21)$$

3) $$\begin{array}{ccccccc} \mathrm{NH_4} & < & \mathrm{K} & < & \mathrm{Li} & < & \mathrm{Na} \\ 13{,}12 & & 14{,}95 & & 17{,}37 & & 19{,}67 \end{array} \qquad (8)$$

4) $$\begin{array}{ccccccccccccc} \mathrm{Cd} & < & \mathrm{Zn} & < & \mathrm{Co} & < & \mathrm{Ba} & < & \mathrm{Sr} & < & \mathrm{Ca} & < & \mathrm{Mg} \\ 0{,}32 & & 2{,}06 & & 2{,}22 & & 6{,}11 & & 8{,}67 & & 10{,}24 & & 12{,}76 \end{array} \qquad (5)$$

5) $$\begin{array}{ccc} \mathrm{Li} & < & \mathrm{Mg} \\ <13{,}32 & & 14{,}46 \end{array} \qquad (6)$$

6) $$\begin{array}{ccccccccccccccccccccc} \mathrm{Cd} & < & \mathrm{Zn} & < & \mathrm{Co} & < & \mathrm{Ba} & < & \mathrm{Sr} & < & \mathrm{NH_4} & < & \mathrm{Ca} & < & \mathrm{Li} & < & \mathrm{K} & < & \mathrm{Mg} & < & \mathrm{Na} \\ 0{,}29 & & 1{,}64 & & 1{,}80 & & 4{,}78 & & 6{,}50 & & 7{,}24 & & 7{,}70 & & 9{,}71 & & 10{,}09 & & 10{,}19 & & 11{,}59 \end{array} \qquad (4)$$

7) $$\begin{array}{ccccccccccccccccccc} \mathrm{Cd} & < & \mathrm{Hg} & < & \mathrm{Zn} & < & \mathrm{Co} & < & \mathrm{Ce} & < & \left\{ \begin{array}{c} \mathrm{Hg} \\ 1{,}57 \end{array} \right\} & < & \mathrm{Ni} & < & \mathrm{F\ddot{e}} & < & \mathrm{Ba} & < & \mathrm{NH_4} \\ 0{,}20 & & 0{,}43 & & 0{,}86 & & 0{,}96 & & 1{,}43 & & & & 1{,}70 & & 1{,}90 & & 1{,}99 & & 2{,}67 \end{array}$$

$$\begin{array}{cccccccccc} < & \mathrm{Sr} & < & \mathrm{K} & < & \mathrm{Na} & < & \mathrm{Ca} & < & \mathrm{Li} \\ & 3{,}45 & & 4{,}18 & & 4{,}21 & & 4{,}28 & & 4{,}50 \end{array} \qquad (2)$$

8) $$\begin{array}{cccccccccccccccccccc} \mathrm{Cd} & < & \mathrm{Zn} & < & \mathrm{Co} & < & \mathrm{Mn} & < & \mathrm{F\ddot{e}} & < & \mathrm{Al} & < & \mathrm{Ni} & < & \mathrm{Be} & < & \mathrm{Cu} & < & \mathrm{Na} & < \\ 0{,}13 & & 0{,}75 & & 0{,}88 & & 1{,}35 & & 1{,}41 & & 1{,}60 & & 1{,}80 & & 1{,}81 & & 1{,}85 & & >2{,}75 & \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc} \mathrm{Li} & < & \mathrm{Mg} \\ >3{,}35 & & 4{,}33 \end{array} \qquad (2)$$

9) $$\begin{array}{ccccccccccccccc} \mathrm{Cd} & < & \mathrm{Zn} & < & \mathrm{Ne} & < & \mathrm{Be} & < & \mathrm{Na} & < & \mathrm{Li} & < & \mathrm{Mg} & < & \mathrm{Co} \\ 0{,}04 & & 0{,}65 & & 1{,}71 & & 2{,}28 & & >3{,}98 & & >4{,}43 & & 4{,}49 & & 0{,}86 \end{array} \qquad (2)$$

10) Cd < Zn < Co < Th < Sr < Ce < Ni < Be < Ba < Na < NH_4
0,13 0,52 0,86 1,67 1,72 1,77 1,85 2,07 2,90 4,33 4,36
< Ca < Li < K (2)
4,75 4,92 > 5,07

Aus diesen Reihen, ebenso wie aus den oben mitgeteilten Einzelreihen läßt sich folgende approximative Kationenreihe der Gramspezifität ableiten:

< Cd — Hg — Zn — Au — Y — Co — (Y) — Mn — Ce — (Hg) — Fe··· — Be — Al — Fe·· — Ni — Zr — Th — Cu — Pb — Nd — UO_2 — Ag — Ba — Pd — Ti — Pt — Sr — Tl — Cr — NH_4 — Ca — K — Li — Mg — Na <

Auch hier stößt eine einheitliche Deutung der Verlaufsweise der Reihe auf nicht geringe Schwierigkeiten. Ein Vergleich der Kationenanordnung mit der oben angeführten Reihe der Zersetzungsspannungen der Kationen (Abegg-Auerbach) zeigt nur grobe Uebereinstimmung in dem Sinne, daß, je größer die Spannung, desto stärker die Förderung des Farbstofftypus. Das stimmt ungefähr für die Alkali- und Erdalkalikationen, für Au, Hg — doch zeigen sich auch ernste Unstimmigkeiten, so bezüglich der Stellung des Cd, Co, Zn, des Ag, Pd. Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Wertigkeit der Kationen ist nicht nachweisbar.

Reihe der Zersetzungsspannungen der Kationen nach Abegg-Auerbach.

< K — Ba — Na — Sr — Li — Ca — Mg — Mn — Zn — Cr·· — Cr··· — Fe·· — Cd — In — Tl — Co·· — Ni — Pb·· — Sn — Te··· — Sb — Bi — As — Cu·· — Co··· — Cu· — Ag — Pb···· — Pd — Hg — Au··· — Au· <

Zur Ergänzung der Hemmungsversuche sei noch erwähnt, daß in einer Reihe von Fällen auch Abtötungsversuche meist in Bouillon verbunden mit Hemmungsversuchen angestellt wurden.

Um endlich auch der Individualität der einzelnen von uns benutzten Bakterienarten näher zu treten, wurde unser Zahlenmaterial noch einer anderen Berechnungsart unterworfen, deren Resultate nicht nur der Gramspezifität gerecht werden, sondern auch das Verhältnis der einzelnen Bakterienarten zu den verschiedenen Ionen zur Anschauung bringen. Es wurden nämlich diesmal nicht mehr wie früher die globalen Hemmungswerte bzw. die Gramindexe verschiedener Salze mit gemeinsamem Anion bzw. Kation summiert, um zu einem Gesamtbild der Wirksamkeit der betreffenden Ionen zu gelangen, sondern es wurden die individuellen Hemmungswerte für einzelne Bakterienarten bei gleichionigen Salzen summiert, aus den erhaltenen Summen sodann nach schon bekanntem Muster Gramindexe und Spannungsindexe gebildet. Diese statistische Methode hat ebenso, wie die anderen in dieser Arbeit gebrauchten, ihre unvermeidlichen Vorteile und Nachteile. Der Vorteil besteht darin, daß in der Summe kleine, durch Sonderumstände bedingte Abweichungen eliminiert werden — freilich birgt dieser Umstand auch die Gefahr in sich, daß bedeutungsvolle inviduelle Abweichungen durch die Majorität normaler Werte vergewaltigt werden.

Der leider bis jetzt nicht auszuschaltende Hauptnachteil ist an die Wertung der Toxizität gebunden. Die hier gebrauchte Wertungsweise, die die Toxizität als Molarkonzentration zur Anschauung bringt, verschafft bei der Summierung das Uebergewicht den niedrigen Hemmungswerten, indem die hohen Werte, ausgedrückt durch Zenti-, Milli-, Dezimilligramme (im Liter), gegenüber den Grammen und Dekagrammen der schwacher hemmenden Stoffe nicht aufkommen können. Man könnte,

um dem Mißstand auszuweichen, die Toxizität in Reziproken der Hemmungswerte ausdrücken — dann käme man aber aus der Scylla in die Charybdis, nämlich zur Majorisierung schwacher Toxizitäten durch die starken.

Sodann muß noch bemerkt werden, daß bei unserer Berechnungsweise, die es auf die Hervorhebung der Individualität der Bakterienarten abgesehen hat, die Summierung von Salzen mit inversem Typus mit solchen, die Farbstofftypus aufweisen (besonders bei größerer Prägnanz der Typen), nicht statthaft erscheint, daß dann vielmehr eine Summierung nur innerhalb der beiden Typen sich empfiehlt. Das besonders dann, wenn mit dem Farbstofftypus, wie das so oft der Fall ist, hohe Toxizität verbunden ist. Beispiele werden wir im folgenden öfters kennen lernen.

Und nun zu den Anionen. Die Chloride geben folgende summarische Hemmungswerte für die einzelnen Bakterienarten:

Tabelle XLV.
Summarische Hemmungswerte der Chloride für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Chloride im allgemeinen (24)	Inverse Chloride (9)	Farbstoffchloride (15)
I.	5,26906	4,9142	0,35486
II.	8,49241	8,1262	0,36621
III.	10,94486	10,5524	0,39246
IV.	13,33344	13,0542	0,27924
V.	5,64175	5,4942	0,14755
VI.	7,49489	7,3042	0,19069
VII.	5,41668	4,9242	0,49248
VIII.	6,52984	5,5612	0,96864
IX.	5,12324	4,7362	0,38 04
X.	4,21200	3,9112	0,30080
XI.	7,45683	6,9352	0,52163
XII.	3,77402	3,7101	0,06392
Gramrelation	51,17641 / 32,51216	49,4454 / 29,7781	1,73101 / 2,73451
Gramindex	1,58	1,66	0,68
Spannungsindex	3,54	3,52	0,15

Wir entnehmen der Tabelle XLV zunächst, daß die Chloride von inversem Typus („inverse“ Chl.) weniger toxisch sind, als diejenigen vom Farbstofftypus („Farbstoff-Chl.“) — die durchschnittliche Toxizität beträgt nämlich für Chloride im allgemeinen 3,48704, für inverse Chloride 8,80293, für Farbstoffchloride 0,18606, die letzteren sind also mehr als 46mal toxischer. An den Gramindexen beider Gruppen sehen wir, daß bei den Chloriden dieselben nicht sehr stark ausgeprägt sind (1,66—0,68). Wir sehen ferner, wie in der allgemeinen Reihe die kleineren Werte der toxischeren Farbstoffchloride von den großen Werten der (weniger zahlreichen!) inversen Chloride majorisiert werden, sodaß in der allgemeinen Reihe wieder ein inverser Gramindex (1,58) resultiert. Wenn wir die einzelnen summarischen Hemmungswerte für die verschiedenen Bakterienarten nach ihrer Größe aneinanderreihen, so bekommen wir folgende Resistenzreihen der Testarten. An ihre Spitze stelle ich die allgemeine Reihe für alle untersuchten Salze (also nicht nur Chloride) ohne Rücksicht auf den Typus, sodann für alle inversen Salze, sowie für alle Farbstoffsalze:

alle Salze:	St > Ca > Ps > Te > > A > > D >
	> Pr > > Co > > Ty > Py > Pn > Ch
alle Chloride:	Ca > St > Te > Ps > > D > > A >
	> Pr > Co > > Ty > > Pn > Py > Ch
inverse Salze:	St > Ca > Ps > Te > A > > D >
	> Pr > > Co > Ty > Py > Pn > Ch
inverse Chloride:	Ca > St > Te > Ps > > D > > A >
	> Pr > Co > > Ty > > Pn > Py > Ch
Farbstoffsalze:	> Ca > A > > St > Ps > Te > D
	Pr > Co > Pn > Ty > Py > > Ch >
Farbstoffchloride:	> St > > Ca > Te > A > > Ps > D >
	Co > Pr > Ty > > Pn > > Py > > Ch

Anmerkung: A = B. anthracis, Te = Sarc. tetragena, St. = M. pyogenes, Ca = M. candicans, D = Cor. Diphtheriae, Ps = Cor. pseudodiphtheric., Ty = B. typhi, Co = B. coli, Pn = B. pneumoniae, Py = B. pyocyaneum, Pr = B. vulgare, Ch = V. cholerae.

Wenn wir die Reihen für alle Salze überhaupt sowie für Chloride überhaupt untereinander vergleichen, so sehen wir bei allgemeiner Uebereinstimmung kleine Umstellungen, so z. B. St > Ca und Ca > St, dann Ps > Te und Te > Ps, dannn A > D und D > A, endlich Py > Pn und Pn > Py. Aehnliche Verschiebungen finden sich beim Vergleich der Reihe der inversen Salze mit derjenigen der inversen Chloride. Man wird sodann die große Uebereinstimmung der allgemeinen Reihe für alle Salze mit derjenigen für inverse Salze nicht übersehen können, ebenso die Identität der allgemeinen Chloridreihe mit der Reihe der inversen Chloride. Das beweist von neuem die oben hervorgehobene Tatsache, daß in den allgemeinen Reihen die inversen Salze durch ihre hohen Werte die tonangebenden sind und die sogar zahlreicheren Farbstoffsalze majorisieren. Bei den Farbstoffsalzen findet man ebenfalls Uebereinstimmungen und Umstellungen — in mäßigem Grade unter den Gramnegativen, in höherem bei den Grampositiven. Das ist zum Teil bedingt durch die abnorme Stellung des Milzbrandes bei den Farbstoffsalzen, die, wie unten dargetan wird, auf seine besondere Resistenz gegen Oxalate und Citrate zurückzuführen ist. Allgemein wäre noch zu bemerken, daß bei den Chloriden, ebenso wie bei den Salzen überhaupt die Reihen der Grampositiven und Gramnegativen teilweise ineinandergeschaltet d. h. transgredient sind.

In Tabelle XLV finden wir die summarischen Hemmungswerte der Bromide für einzelne Bakterienarten. Sie lehrt uns. daß ebenso wie bei den Chloriden die inversen Bromide bedeutend weniger toxisch sind, als die Farbstoffbromide: bei den ersteren beträgt die durchschnittliche globale Toxizität 8,0512, bei den zweiten 0,30104 — für Bromide im allgemeinen 4,17610. Der Vergleich der Gramindexe mit denjenigen der Chloride zeigt, daß bei den Bromiden im allgemeinen der inverse Charakter stärker ausgesprochen ist, als bei den Chloriden (2,32 gegen 1,58), ebenso bei den inversen Bromiden (2,42 gegen 1,66), während bei den Farbstoffbromiden dementsprechend der Farbstofftypus schwächer ist, als bei den Farbstoffchloriden (0,88 gegen 0,68). Auch hier finden wir wieder die Majorisierung der kleineren Werte der Farbstoffbromide durch die großen Werte der inversen Bromide, so daß der Gesamtgramindex dem inversen Typus folgt. Die Resistenzreihen der Testarten lauten hier:

Tabelle XLVI.
Summarische Hemmungswerte der Bromide für verschiedene Bakterienarten.

Bakterienart	Bromide im allgemeinen (16)	Inverse Bromide (8)	Farbstoff-bromide (8)
I.	3,70274	3,4666	0,23614
II.	7,00463	6,8096	0,19503
III.	11,33375	11,0736	0,26015
IV.	11,27081	11,0706	0,20021
V.	4,98745	4,8696	0,11785
VI.	8,42377	8,3096	0,11417
VII.	3,66034	3,4286	0,23174
VIII.	3,45606	3,1886	0,26746
IX.	2,25892	2,0286	0,23032
X.	2,94020	2,7786	0,16160
XI.	4,76821	4,5036	0,26461
XII.	3,01085	2,8818	0,12905
Gramrelation	$\frac{46,72315}{20,09458}$	$\frac{45,5996}{18,8098}$	$\frac{1,12355}{1,28478}$
Gramindex	2,32	2,42	0,88
Spannungsindex	5,01	5,45	0,43

alle Bromide: $\frac{\text{St} > \text{Ca} > \text{Ps} > \text{Te} > \text{D} > \qquad > \text{A} >}{> \text{Pr} > \qquad > \text{Ty} > \text{Co} > \text{Ch} > \text{Py} > \text{Pn}}$

inverse Bromide: $\frac{\text{St} > \text{Ca} > \text{Ps} > \text{Te} > \text{D} > \qquad > \text{A} >}{> \text{Pr} > \qquad > \text{Ty} > \text{Co} > \text{Ch} > \text{Py} > \text{Pn}}$

Farbstoffbromide: $\frac{> \text{St} > \text{A} > \qquad > \text{Ca} > \text{Te} > \qquad > \text{D} > \text{Ps}}{\text{Co} > \text{Pr} > \qquad > \text{Ty} > \text{Pn} > \qquad > \text{Py} > \text{Ch} >}$

Ein Vergleich der allgemeinen und der inversen Reihe der Bromide mit den oben angeführten entsprechenden Reihen für alle Salze überhaupt (S. 148) zeigt wieder allgemeine Uebereinstimmung bei geringen Verschiebungen — bemerkenswert ist diejenige der Cholera, die über Pyocyaneum und Pneumonie hinaufgerückt ist. Der stärker ausgesprochene inverse Typus dokumentiert sich durch die im Vergleich mit den Chloriden geringer gewordene Transgredienz der positiven und negativen Reihe, d. h. reinlichere Scheidung beider Reihen. Umgekehrt zeigt wieder die Reihe der Farbstoffbromide stärkere Transgredienz, als diejenige der Farbstoffchloride, entsprechend dem stärker „inversierenden" Charakter der Bromide. Die Cholera steht hier an normaler Stelle, der Milzbrand ist hinaufgeschoben, ähnlich wie bei den Oxalaten und Citraten (s. weiter unten).

Die in Tabelle XLVII mitgeteilten summarischen Hemmungswerte der Jodide zeigen folgendes: Auch hier ist die Toxizität der Farbstoffjodide bedeutend größer als diejenige der inversen — für Jodide im allgemeinen beträgt sie 1,72029, für inverse Jodide 3,455, für Farbstoffjodide 0,23354. Der inverse Charakter der Jodide entspricht ungefähr demjenigen der Bromide, was sich in der ziemlichen Annäherung der Gramindexe ausspricht. Er ist ziemlich stark, folglich ist auch der Farbstoffcharakter der Farbstoffjodide auch nur schwach angedeutet. Auch hier erscheint das Gesamtresultat durch Majorisierung der Farbstoffjodide nach dem Charakter der inversen Jodide geformt. Die Resistenzreihen der Testarten haben hier folgenden Verlauf:

alle Jodide: St > Ps > Ca > Te > D > A >
> Pr > Co > Ty > Py > Pn > Ch

inverse Jodide: St > Ps > Ca > Te > D > A >
> Pr > Co > Ty > Pn > Py > Ch

Farbstoffjodide: > St > > Te > Ps > > Ca > A > D >
Co > Ty > Pr > > Py > > Pn > > Ch

Tabelle XLVII.
Summarische Hemmungswerte der Jodide für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Jodide im allgemeinen (13)	inverse Jodide (6)	Farbstoff-jodide (7)
I.	1,53879	1,455	0,08379
II.	2,31383	2,147	0,16683
III.	4,26532	4,094	0,17132
IV.	2,74373	2,605	0,13873
V.	1,69034	1,632	0,05834
VI.	2,96952	2,825	0,14452
VII.	1,16034	0,987	0,17334
VIII.	1,23914	1,065	0,17414
IX.	0,98205	0,840	0,14205
X.	0,99130	0,824	0,16730
XI.	1,53667	1,365	0,17167
XII.	0,93274	9,890	0,04174
Gramrelation	15,52153 / 6,84224	14,759 / 5,971	0,76353 / 0,87124
Gramindex	2,27	2,47	0,88
Spannungsindex	4,57	4,97	0,33

Hervorzuheben wäre in der allgemeinen sowie in der inversen Reihe die Umstellung von Pseudodiphtherie und Candicans, sowie diejenige von Typhus und Proteus iu der Farbstoffreihe. Entsprechend dem gut ausgeprägten inversen Charakter haben wir die positive und negative Gruppe in der allgemeinen und inversen Reihe gut abgesondert, nicht transgredient, dagegen starke Transgredienz in der Farbstoffreihe.

Tabelle XLVIII bringt die summarischen Hemmungswerte der Rhodanide. Die Toxizität des Farbstoffrhodanids $[Co(SCN)_2]$ ist größer, als diejenige der inversen Rhodanide (0,0252 gegen 4,757) sowie als diejenige für Rhodanide überhaupt (4,1670). Die allgemeine Reihe entspricht im Charakter der inversen. Das Rhodanidanion ist ausgesprochen inversen Charakters — der ziemlich starke Farbstoffcharakter des Farbstoffrhodanids ist an das $Co^{\cdot\cdot}$ gebunden. Die Testarten geben folgende Resistenzreihen:

alle Rhodanide: Ca > St > Te > Ps > A > > D >
> Pr > > Co > Ch > Ty > Py > Pn

inverse Rhodanide: Ca > St > Te > Ps > A > > D >
> Pr > > Co > Ch > Ty > Py > Pn

Farbstoffrhodanid: , Ca, Ps > St, D > Te, A
Py, Ch > Ty, Co > Pn, Pr,

Auffallend ist in allen 3 Reihen die abnorme Stellung der Cholera (wie bei den inversen Bromiden). Die Scheidung der positiven und negativen Gruppe in den Reihen ist ziemlich gut.

Tabelle XLVIII.

Summarische Hemmungswerte der Rhodanide für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Rhodanide im allgemeinen (8)	inverse Rhodanide (7)	Farbstoff-rhodanide (1)
I.	3,0751	3,074	0,0011
II.	4,1811	4,180	0,0011
III.	5,3314	5,330	0,0014
IV.	5,6018	5,600	0,0018
V.	2,0474	2,046	0,0014
VI.	3,9238	3,922	0,0018
VII.	1,2976	1,294	0,0036
VIII.	1,6526	1,649	0,0036
IX.	1,0398	1,038	0,0018
X.	1,2484	1,243	0,0054
XI.	2,4758	2,474	0,0018
XII.	1,4534	1,448	0,0054
Gramrelation	$\frac{24,1606}{9,1756}$	$\frac{24,152}{9,146}$	$\frac{0,0076}{0,0176}$
Gramindex	2,61	2,65	0,43
Spannungsindex	5,38	5,38	0,15

Tabelle XLIX.

Summarische Hemmungswerte der Chlorate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Chlorate im allgemeinen (9)	Inverse Chlorate (6)	Farbstoff-chlorate (3)
I.	2,63377	2,627	0,00677
II.	4,30775	4,304	0,00375
III.	4,89000	4,880	0,01000
IV.	5,70660	5,699	0,00760
V.	2,89403	2,893	0,00103
VI.	3,84505	3,842	0,00305
VII.	1,89540	1,884	0,01140
VIII.	1,82340	1,812	0,01140
IX.	1,40040	1,389	0,01140
X.	1,31330	1,304	0,00930
XI.	2,58790	2,544	0,04390
XII.	1,46010	1,441	0,01910
Gramrelation	$\frac{24,27730}{10,48050}$	$\frac{24,245}{10,374}$	$\frac{0,03220}{0,10650}$
Gramindex	2,32	2,34	0,30
Spannungsindex	4,36	4,38	0,02

Ueber die in Tabelle XLIX enthaltenen Hemmungswerte der Chlorate wäre Folgendes zu bemerken: Die Toxizität im allgemeinen beträgt 3,86198, für inverse Chlorate 5,7698, für Farbstoffchlorate 0,0462, die letzteren sind also durchschnittlich über 115mal toxischer. Auch hier dominieren die inversen Chlorate und drücken der Gesamtreihe ihren Charakter auf. Das Chloratanion hat ausgesprochen inversen Charakter etwa wie das Brom- oder Jodanion, bei den Farbstoffchloraten (Zn, Cd, Co) kommt jedoch infolge des Ueberwiegens der Kationen der

Farbstoffcharakter kräftig zur Geltung. Die Resistenzreihen lauten: für Chlorate im allgemeinen und zugleich für inverse Chlorate:

Ca > St > Te > Ps > D > A >
> Pr > Ty > Co > Ch > Pn > Py

Farbstoffchlorate:

> St > > Ca > A > Te > Ps > D
Pr > Ch > Co, Ty, Pn > > Py >

In der ersten Reihe sehen wir die reinliche Scheidung der positiven und negativen Gruppe — die Cholera ist wieder vor Pneumonie und Pyocyaneum, wie bei den Bromiden und Rhodaniden. Die zweite Reihe zeigt entsprechend ihrem ziemlich starken Farbstoffcharakter nur geringe Transgredienz, Milzbrand und Cholera nehmen in ihr abnorme Plätze ein.

Die zwei untersuchten Bromate sind invers, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 5,765, ihre Gramspezifität entspricht derjenigen der Bromide (Gramindex 2,42), nur ist der Spannungsindex größer, als wir ihn bis jetzt zu Gesicht bekommen haben. Die Resistenzreihe lautet:

St, Ca > > A > Te > Ps > D >
> Co > > Pn, Ch > Pr > Ty > Py

Neben der Umstellung des Milzbrandes und der Cholera (wie bei den Chloraten) fällt die Stellung des Coli auf, die beide Chlorate in übereinstimmender Weise zeigen.

Die untersuchten Jodate sind ebenfalls alle invers, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,299, ist also bedeutend höher, als bei den bisher besprochenen Salzen. Der Gramindex etwas größer als bei den Bromaten und Chloraten, ebenso der Spannungsindex. Die Resistenzreihe zeigt folgenden Verlauf:

Tabelle L.
Summarische Hemmungswerte der Bromate, Jodate und Perchlorate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Bromate (2)	Jodate (5)	Perchlorate (3)
I.	1,31	0,247	1,020
II.	1,23	0,179	1,565
III.	1,75	0,301	1,840
IV.	1,75	0,161	2,380
V.	1,03	0,053	0,950
VI.	1,09	0,124	1,360
VII.	0,34	0,056	0,290
VIII.	1,43	0,044	0,560
IX.	0,47	0,033	0,250
X.	0,25	0,058	0,270
XI.	0,41	0,204	0,720
XII.	0,47	0,034	0,672
Gramrelation	8,16 / 3,37	1,065 / 0,429	9,115 / 2,762
Gramindex	2,42	2,49	3,30
Spannungsindex	7,00	9,12	9,52

St > A > > Te > Ca > Ps > > D >
> Pr > > Py > Ty > > Co > Ch > Pn

Die Reihe ist transgredient — umgestellt erscheinen Milzbrand, Candicans, Coli (<Ty!).

Die untersuchten Perchlorate sind stark invers, von einer Durchschnittstoxizität gleich 3,959, Gram- und Spannungsindex größer als bei allen bisher angeführten Salzen. Die Resistenzreihe lautet:

Ca > St > Te > Ps > A > D >
―――――――――――――――――――――――
> Pr > Ch > Co > Ty > Py > Pn

Die grampositive und negative Gruppe sind vollständig geschieden, entsprechend dem stark inversen Charakter, die Anordnuug der Bakterien ungefähr normal, nur die Cholera, wie schon öfters, stark heraufgerückt.

Tabelle LI.

Summarische Hemmungswerte der Nitrate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Nitrate im allgemeinen (19)	Inverse Nitrate (10)	Farbstoff-Nitrate (9)
I.	5,22380	4,82815	0,39565
II.	7,35046	7,06515	0,34531
III.	12,00980	11,64115	0,36865
IV.	10,29970	10,12615	0,17355
V.	5,56930	5,30915	0,26015
VI.	7,85657	7,64415	0,21242
VII.	3,32015	2,90915	0,42100
VIII.	3,18485	2,71815	0,46670
IX.	2,40595	2,00215	0,40380
X.	2,52355	2,23415	0,28940
XI.	3,73355	3,14415	0,58940
XII.	2,74994	2,67907	0,07087
Gramrelation	$\frac{48,30963}{17,91799}$	$\frac{46,61390}{15,68682}$	$\frac{1,75573}{2,24117}$
Gramindex	2,69	2,97	0,78
Spannungsindex	5,00	5,82	0,36

Die Verhältnisse bei den Nitraten (Tabelle LI) erinnern an diejenigen der Rhodanide. Sie sind stark invers, die Toxizität beträgt im allgemeinen 3,48566, für inverse Nitrate 6,23007, für Farbstoffnitrate 0,4441, die letzteren sind also ca. 14 mal toxischer. Der Gramindex bei den inversen Nitraten hoch, der Spannungsindex geringer, als bei den letztbesprochenen Sauerstoffhalogeniden. Die inversen Nitrate dominieren, daher der Charakter der allgemeinen Reihe. Der inverse Charakter des Anions läßt auch bei den Farbstoffnitraten den Farbstoffcharakter nicht deutlich hervortreten. Die Resistenzreihen lauten:

alle Nitrate: St > Ca > Ps > Te > D > A >
―――――――――――――――――――――――
> Pr > Ty > Co > Ch > Py > Pn

inverse Nitrate ebenso

Farbstoffnitrate: > A > St > Te > > D > Ps > Ca >
―――――――――――――――――――――――
Pr > Co > Ty > Pn > > Py > > Ch

Entsprechend dem stark inversen Charakter zeigt die erste Reihe strikte Scheidung der Positiven und Negativen. Auch hier finden wir die Cholera vorgerückt, wie schon bei den Bromiden, Rhodaniden, Chloraten, Bromaten, Perchloraten. Die Farbstoffreihe zeigt Transgredienz, die Cholera an der richtigen Stelle, dagegen Milzbrand stark

vorgerückt (wie bei Farbstoff-Bromiden und -Chloraten), Candicans degradiert.

Bei den Sulfaten (Tabelle LII) ist der inverse Charakter schwach ausgesprochen — etwa wie bei den Chloriden — ebenso der Farbstoffcharakter bei den Farbstoffsulfaten. Die Toxizität beträgt im allgemeinen 2,48373, für inverse Sulfate 7,5051, für Farbstoffsulfate 0,252, die letzteren sind also ca. 30 mal toxischer als die vorletzten. Durch Dominanz der (weniger zahlreichen) inversen Sulfate trägt die allgemeine Reihe auch inversen Charakter. Die Resistenzreihen lauten:

alle Sulfate: $$\frac{Ca > St > Te > A > \quad > Ps > \quad > D >}{> Pr > \quad > Co > Ty > \quad > Py > Pn > Ch}$$

inverse Sulfate: $$\frac{St > Ca,\ Te > A > Ps, \quad > D >}{,\ Pr > Ty > Co > \quad > Ty > Pn > Ch}$$

Farbstoffsulfate: $$\frac{> Ca > St > Te > \quad > Ps > A > D >}{Co > Pr > Pn > Py > \quad > Ty > \quad > Ch}$$

Entsprechend dem wenig ausgesprochenen Charakter sind alle drei deutlich transgredient.

Tabelle LII.
Summarische Hemmungswerte der Sulfate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Sulfate im allgemeinen (13)	Inverse Sulfate (4)	Farbstoffsulfate (9)
I.	2,87419	2,746	0,12819
II.	4,00003	3,826	0,17403
III.	4,02425	3,837	0,18725
IV.	4,02475	3,826	0,19875
V.	2,07045	2,026	0,04445
VI.	2,55503	2,426	0,12903
VII.	2,33240	2,186	0,14640
VIII.	2,50790	2,082	0,42590
IX.	2,02340	1,751	0,27240
X.	2,05130	1,826	0,22530
XI.	2,72280	2,426	0,29680
XII.	1,10200	1,0625	0,03950
Gramrelation	$\frac{19,54870}{12,73980}$	$\frac{18,6870}{11,3335}$	$\frac{0,86170}{1,40630}$
Gramindex	1,53	1,65	0,61
Spannungsindex	3,65	3,61	0,10

Die Fluoride (Tabelle LIII) zeigen alle Farbstofftypus, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,9917. Die Resistenzreihe hat folgenden Verlauf:

$$\frac{> Ca > St > A > Ps > \quad > Te > D}{Pr > Co,\ Pn > Ty > Py > \quad > Ch >}$$

Darin wäre zu bemerken die leichte Transgredienz und die hohe Stellung des Milzbrandes.

Die Borfluoride zeigen den Farbstofftypus kaum mehr angedeutet (beim Na Gramindex = 0,68, beim K = 1,00). Die Farbstofftypus bedingende Eigenschaft des F scheint also im komplexen Anion BF_4' teilweise maskiert zu sein. Durchschnittstoxizität = 1,0465, also kaum

merklich geringer als bei den Fluoriden. Sie geben folgende Resistenzreihe:

$$\frac{\quad , \mathrm{St}, \mathrm{Ca} > \mathrm{A}, \mathrm{Te}, \mathrm{Ps} > \quad > \mathrm{D}}{\mathrm{Pr}, \mathrm{Co}, \mathrm{Ty}, \mathrm{Pn}, \mathrm{Py}, \quad > \mathrm{Ch} >}$$

die die „Charakterlosigkeit" dieser Verbindungen gut widerspiegelt.

Tabelle LIII.
Summarische Hemmungswerte der Fluoride, Borfluoride, Oxalate und Citrate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Fluoride (5)	Borfluoride (2)	Oxalate (4)	Citrate (5)
I.	0,2987	0,178	1,75	1,4836
II.	0,1979	0,178	0,66	0,4552
III.	0,4307	0,196	1,11	0,7520
IV.	0,4688	0,196	0,61	0,5376
V.	0,1319	0,089	0,40	0,2716
VI.	0,2629	0,178	0,69	0,6880
VII.	0,5688	0,196	1,71	1,2180
VIII.	0,5907	0,196	2,06	1,5260
IX.	0,5907	0,196	1,81	1,2340
X.	0,4775	0,196	1,81	1,1800
XI.	0,6775	0,196	2,55	1,1740
XII.	0,2624	0,098	1,32	0,8108
Gramrelation	$\frac{1,7909}{3,1676}$	$\frac{1,015}{1,078}$	$\frac{5,22}{11,26}$	$\frac{4,1880}{8,1428}$
Gramindex	0,56	0,94	0,46	0,51
Spannungsindex	0,19	0,45	0,16	0,13

Auch die Oxalate zeigen alle, soweit untersucht, Farbstofftypus. Durchschnittstoxizität = 4,12. Sie liefern folgende Resistenzreihe:

$$\frac{> \mathrm{A} > \quad > \mathrm{St} > \mathrm{Ps} > \mathrm{Te} > \mathrm{Ca} > \mathrm{D}}{\mathrm{Pr} > \mathrm{Co} > \mathrm{Pn}, \mathrm{Py} > \quad > \mathrm{Ty} > \mathrm{Ch} >}$$

Die Reihe ist bemerkenswert vor allem durch die abnorme Stellung des Milzbrandes an der Spitze der Grampositiven, eine Eigentümlichkeit, zu der wir Anläufe bereits früher bei den Fluoriden, den Farbstoffnitraten, den Jodaten, den Farbstoffchloraten und den Farbstoffbromiden (mit Ausnahme der Jodate lauter Salze von Farbstofftypus!) gesehen haben und bei den Pyrophosphaten (auch Farbstofftypus!) noch sehen werden. Dem entgegen ist Candicans beträchtlich degradiert (ebenso bei den Farbstoffnitraten, Jodaten).

Die Citrate zeigen viel Aehnlichkeit mit den Oxalaten. Farbstofftypus etwas schwächer als bei jenen, Durchschnittstoxität etwas größer (= 2,46616). An der Resistenzreihe:

$$\frac{> \mathrm{A} > \quad > \mathrm{St} > \mathrm{Ps} > \mathrm{Ca} > \mathrm{Te} > \mathrm{D}}{\mathrm{Co} > \quad > \mathrm{Pn} > \mathrm{Ty} > \mathrm{Py} > \mathrm{Pr} > \mathrm{Ch} >}$$

bemerken wir wieder die eigentümliche Vorschiebung des Milzbrandes, nur diesmal noch ausgesprochener, indem derselbe nicht nur an der Spitze der Grampositiven marschiert, sondern sogar überhaupt die zweite Stelle einnimmt. Auch der Candicans ist nach rechts — diesmal etwas weniger — verschoben. Auffallend ist auch die Degradierung des Proteus, der sonst den Gramnegativen

vorauszugehen pflegt (ähnlich, aber nicht so stark bei den Farbstoff-Jodiden und -Rhodaniden).

Die 3 untersuchten Tartrate (Tab. LIV) sind alle invers, aber von kaum ausgeprägtem Charakter. Sie sind schwach toxisch (Durchschnittstoxizität beträgt 11,84). Die Resistenzreihe lautet:

St, Ca > Ps > > A > > Te > > D >
\> Pr > Ty > > Co > Pn > > Ty > > Ch

Entsprechend dem unentschiedenen Charakter sind die Grampositiven und Gramnegativen stark durcheinandergeschoben. Milzbrand und Coli zeigen leichte Verschiebungen — der erste aufwärts, das letztere nach abwärts.

Die 3 Azetate sind ausgesprochen invers, ebenfalls sehr schwach toxisch (Durchschnittstoxizität = 11,148). Die Resistenzreihe lautet:

Ca > St, Ps > > Te, D > A >
\> Pr > > Co > Ty > Py > Pn > Ch

Entsprechend dem deutlich inversen Charakter nur geringe Transgredienz, sonstige Anordnung ungefähr normal.

Von den untersuchten Salizylaten ist eins invers, eins vom Farbstoffcharakter, die Gesamtreihe schwach invers. Die Toxizität beträgt 0,36815 — ist also beträchtlich höher als etwa beim homologen Natriumbenzoat (= 4,337), worauf in der folgenden Mitteilung näher eingegangen wird.

Tabelle LIV.
Summarische Hemmungswerte der Tartrate, Azetate, Salizylate und Molydate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Tartrate (3)	Azetate (3)	Salizylate (2)	Molybdate (2)
I.	3,25	2,682	0,0326	1,40
II.	2,28	2,738	0,0326	1,32
III.	4,12	4,720	0,0718	2,88
IV.	4,12	6,406	0,1360	2,58
V.	1,90	2,738	0,0494	1,17
VI.	3,63	4,720	0,0712	2,58
VII.	2,22	1,732	0,0326	0,74
VIII.	3,13	1,872	0,0386	1,05
IX.	2,46	0,962	0,0386	0,96
X.	3,33	1,062	0,1980	0,99
XI.	3,47	3,256	0,0326	1,11
XII.	1,61	0,561	0,0023	1,04
Gramrelation	19,30 / 16,22	24,004 / 9,445	0,3936 / 0,3427	11,93 / 5,89
Gramindex	1,19	2,54	1,15	2,03
Spannungsindex	2,56	11,45	5,91	3,49

Die Resistenzreihe hat folgenden Verlauf:

\> Ca > St > Ps > D > , Te, A >
Py > > Co, Pn > Pr, Ty, > Ch

Also starke Transgredienz, Pyocyaneum an der Spitze, wie bei Quecksilber-, Gold-, Zink- und Cadmiumsalzen sowie bei vielen Farbstoffen, Proteus relativ weit unten.

Die Molybdate sind deutlich invers, schwach toxisch (Durchschnittstoxizität = 8,91). Die Resistenzreihe lautet:

St > Ca, Ps > A > Te > D >
> Pr > Co > Ch > Py > Pn > Ty

Die Grampositiven und Negativen sind also deutlich getrennt, Cholera und Typhus haben ihre gewöhnlichen Plätze vertauscht. Milzbrand ist etwas verschoben.

Die Ferrocyanide (Tab. LV) sind alle mäßig toxisch (Durchschnittstoxizität = 3,019), deutlich invers. Ihre Resistenzreihe lautet:

Ca > St > Ps > Te > D > A >
> Pr > Py > Pn > Ch > Co > Ty

Die Reihen der Positiven und Negativen nicht transgredient, die erstere ungefähr normal, in der zweiten fällt die Verschiebung von Coli und Typhus nach unten auf.

Von den Ferricyaniden sind 2 schwach invers, 2 von schwachem Farbstofftyphus, die Gesamtreihe kaum invers. Die Durchschnittstoxizität beträgt für alle 0,12595, sie sind also ca. 24mal toxischer als die entsprechenden Ferrosalze. Ein ausgesprochener Toxizitätsunterschied zwischen inversen und Farbstoffsalzen besteht hier nicht (0,0965 gegen 0,156). Die Resistenzreihen lauten:

alle Ferricyan.:
> Ps > St, Ca, > A > Te, D >
Pr > Pn > , Co > Py > > Ty, Ch

inverse Ferricyan.:
, St, Ca, Ps > A > Te, D >
Pn > Pr, Co, > Py > Ty, Ch

Farbstoff Ferricyan.:
> Ps > , St, Ca > Te, A, D >
Pr > > Pn > Co, Py, > Ty, Ch

Die Reihen spiegeln den wenig ausgesprochenen Charakter der Salze wieder in ihrer Transgredienz sowie in der oftmaligen Gleichwertigkeit der einzelnen Glieder. Gemeinsam ist allen die Verschiebung von Pneumonie nach oben, diejenige von Coli und Typhus nach unten.

Tabelle LV.
Summarische Hemmungswerte der Ferrocyanide, Ferricyanide und Chromate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Ferrocyanide (4)	Ferricyanide im allgem. (4)	Inverse Ferricyan. (2)	Farbstoff-ferricyan. (2)	Chromate (2)
I.	0,921	0,0369	0,0149	0,022	0,2100
II.	1,330	0,0362	0,0142	0,022	0,1140
III.	1,600	0,0442	0,0192	0,025	0,5340
IV.	1,780	0,0442	0,0192	0,025	0,6540
V.	0,975	0,0362	0,0142	0,022	0,1045
VI.	1,365	0,0522	0,0192	0,033	0,0040
VII.	0,280	0,0272	0,0088	0,019	0,0017
VIII.	0,695	0,0442	0,0192	0,025	0,0017
IX.	0,765	0,0528	0,0228	0,030	0,0010
X.	0,815	0,0383	0,0133	0,025	0,0012
XI.	0,825	0,0642	0,0192	0,045	0,0017
XII.	0,725	0,0272	0,0088	0,019	0,0002
Gramrelation	7,971 / 4,105	0,2499 / 0,2539	0,1009 / 0,0921	0,149 / 0,163	1,6405 / 0,0075
Gramindex	1,94	0,98	1,09	0,91	218,73
Spannungsindex	6,36	0,56	2,18	0,49	3270,0

Die Chromate bieten einen extrem inversen Fall, sind ziemlich toxisch (Durchschnittstoxizität = 0,82375). Ihre Resistenzreihe lautet:

$\mathrm{Ca > St > A > Te > D > Ps >}$
$\mathrm{> Pr, Co, Ty > Py > Pn > Ch}$

Zu bemerken ist hier die relativ hohe Stellung des Milzbrandes, die dadurch zustande kommt, daß Pseudodiphtherie in diesem Fall abnorm tiefen Wert zeigt, so daß sie schon den sehr kleinen Werten der Gramnegativen sich anreiht. Die Reihe der Negativen ist ungefähr normal.

Das hierhergehörige Bichromat zeigt bei einem Gramindex von 9,55 eine Toxizität von 0,637, eine Resistenzreihe:

$\mathrm{St > Ca > Te > A > Ps > D >}$
$\mathrm{> Pr > Co, Ty, Py > Pn > Ch}$

also im allgemeinen der Chromatreihe ähnlich, nur mit veringerten Distanzen und ohne die Anomalie der Pseudodiphtherie.

Die Pyrophosphate sind von ausgesprochenem Farbstoffcharakter, ihre Durchsichnttstoxizität beträgt 0,648. Ihre Resistenzreihe lautet:

$\mathrm{> A > \quad > Ca > St > Te > Ps > D}$
$\mathrm{Pr > Ch > Pn > \quad > Co > Py > Ty >}$

Tabelle LVI.
Summarische Hemmungswerte der Pyrophosphate, Thiosulfate, Pyrosulfate, Tellurite und Tellurate für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Pyrophosphate (2)	Thiosulfate (2)	Pyrosulfate (2)	Tellurite (2)	Tellurate (2)
I.	0,131	1,82	0,018	0,00114	0,0305
II.	0,045	1,19	0,022	0,00101	0,0060
III.	0,051	4.40	0,032	0,00202	0,0342
IV.	0,060	4,15	0,018	0,00256	0,0268
V.	0,024	0,83	0,018	0,00214	0,0542
VI.	0,044	1,69	0,018	0,00256	0,0542
VII.	0,085	1,30	0,032	0,00022	0,0014
VIII.	0,126	2,25	0,032	0,00022	0,0014
IX.	0,156	1,50	0,027	0,00282	0,0208
X.	0,110	2,15	0,022	0,00026	0,0115
XI.	0,237	2,90	0,032	0,00365	0,0265
XII.	0,227	1,75	0,013	0,00011	0,0083
Gramrelation	$\frac{0,355}{0,941}$	$\frac{14,08}{11,85}$	$\frac{0,126}{0,158}$	$\frac{0,01143}{0,00728}$	$\frac{0,2059}{0,0699}$
Gramindex	0,38	1,19	0,80	1,57	2,98
Spannungsindex	0,10	3,38	0,56	23,27	38,71

Dieselbe ist bemerkenswert, erstens durch die Vorschiebung des Milzbrandes an die Spitze der Grampositiven (ebenso bei den Oxalaten, Citraten, Farbstoff-Nitraten, -Chloraten, -Bromiden sowie bei den Jodaten). Sodann überrascht uns wieder die Cholera an zweiter Stelle, statt an letzter — Coli und Typhus dagegen sind nach abwärts gedrängt (etwas ähnlich wie bei den Molybdaten).

Von den Thiosulfaten ist eins invers, eins vom Farbstofftypus, die Gesamtreihe schwach invers, die Durchschnittstoxizität beträgt 12,965, ist also recht gering. Die Resistenzreihe lautet:

$\mathrm{Ca > St > \quad > A > \quad > Ps > \quad > Te > D}$
$\mathrm{> Pr > Co > Py > \quad > Ch > \quad > Pn > Ty >}$

Mit dem schwach inversen Charakter stimmt die stark durcheinander gewürfelte Reihe gut überein. Milzbrand ist etwas vorgeschoben, ebenso Cholera.

Die Pyrosulfate zeigen schwachen Farbstoffcharakter, sind ziemlich toxisch (Durchschnittstoxizität = 0,142). Ihre Resistenzreihe lautet:

$$\frac{\text{St} > \qquad\qquad \text{Te} > \text{Ca, Ps, D, A} >}{\text{Pr, Co, Py,} \quad > \text{Pn} > \text{Py,} \qquad\qquad\qquad > \text{Ch}}$$

Der schwach ausgeprägte Charakter ist hier in der starken Ineinanderschaltung der Grampositiven und -negativen, sowie in der schwachen Abstufung zu sehen.

Die Tellurite sind mäßig invers und hochtoxisch — ihre Durchschnittstoxizität von 0,00935 überragt weit alle anderen Anionentoxizitäten. Ihre Resistenzreihe hat folgenden Verlauf:

$$\frac{> \text{Ca, Ps} > \text{D} > \text{St} > \text{A} > \text{Te} > \qquad\qquad\qquad}{\text{Pr} > \text{Pn} > \qquad\qquad\qquad\qquad > \text{Py} > \text{Co, Ty} > \text{Ch}}$$

Bemerkenswert ist der starke Abstand der ersten 8 Werte von den 4 letzten. Trotz inversen Charakters stehen 2 Gramnegative an der Spitze. Pneumonie, Pseudodiphtherie und Diphtherie erscheinen nach links verschoben, Coli etwas nach rechts.

Die Tellurate sind stärker invers als die Tellurite, weniger toxisch (Durchschnittstoxizität = 0,1379). Ihre Resistenzreihe lautet:

$$\frac{\text{Ps, D} > \text{St} > \text{A} > \text{Ca} > \qquad\qquad\qquad > \text{Te} > \qquad}{\qquad\qquad > \text{Pr} > \text{Pn} < \text{Py} > \text{Ch} > \quad > \text{Co, Ty}}$$

Die Reihe trägt stärker inversen Charakter als die vorhergehende, Pseudodiphtherie und Diphtherie sind stärker nach oben, Coli und Typhus stärker nach unten verschoben.

Wir wollen nunmehr in der derselben Weise versuchen, das Verhältnis der Kationen zur Gramspezifität zu eruieren, indem wir für alle Salze mit gemeinsamem Kation die einzelnen Hemmungswerte für die diversen Testarten addieren und dann diese Werte zu Resistenzreihen bzw. Gram- und Spannungsindices für die betreffenden

Tabelle LVII.
Summarische Hemmungswerte der Natriumsalze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	alle Salze (42)	inverse Salze (26)	Farbstoff-salze (16)
I.	18,79104	15,98820	2,80284
II.	22,25621	21,22110	1,03511
III.	31,74572	29,49360	2,25212
IV.	32,97296	29,36960	3,60336
V.	17,69904	16,48830	1,21074
VI.	24,03806	21,86910	2,16896
VII.	12,31852	8,03660	4,28192
VIII.	16,99792	10,26110	6,73682
IX.	13,54562	9,28300	4,26262
X.	12,86981	8,35040	4,51941
XI.	22,15645	15,33890	6,81755
XII.	12,85901	8,39820	4,46081
Gramrelation	$\frac{147,50303}{90,74733}$	$\frac{134,42990}{59,66820}$	$\frac{13,07313}{31,07913}$
Gramindex	1,62	2,27	0,42
Spannungsindex	2,68	3,53	0,15

Kationen verarbeiten. Auch hier erweist es sich als nützlich, inverse und Farbstoffsalze desselben Kations besonders zu verarbeiten.

Die Betrachtung der Hemmungswerte der Natriumsalze (Tabelle LVII) lehrt uns wieder, daß auch hier die inversen Salze merklich unschädlicher sind als die Farbstoffssalze, es beträgt nämlich die Durchschnittstoxizität im allgemeinen 5,67263, für inverse Salze 7,4653, für Farbstoffsalze 2,75951. Wie oben bei verschiedenen Anionen, werden auch hier die Farbstoffsalze von den inversen majorisiert, so daß die Gesamtreihe inversen Charakter trägt. Sowohl der inverse als auch der Farbstoffcharakter kommt bei den entsprechenden Salzen anscheinend ungestört zur Geltung. Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze: Ca > St > Ps > Te > > A > D > / > Pr > > Co > Pn > Py > Ch > Ty

inverse Salze: St > Ca > Ps > Te > D > A > / > Pr > Co > Pn > Ch > Py > Ty

Farbstoffsalze: > Ca > A > St > Ps > D > Te / Pr > Co > Py > Ch > Ty > Pn >

Die Gesamtreihe ist schwach transgredient — Cholera leicht verschoben (Wertdifferenz gegen Typhus gering!). In der inversen Reihe sind Grampositive und -negative bereits geschieden — auch hier die Cholera etwas nach oben gerückt (wieder bei geringen Wertdifferenzen). Auch die Farbstoffreihe, die gute Trennung der Positiven und Negativen aufweist, zeigt dieselbe Anomalie bei der Cholera; in der positiven Hälfte ist Milzbrand vorgeschoben, was auf seine abnorme Stellung beim Oxalat, Citrat, Pyrophosphat, Metaphosphat zurückzuführen ist.

Tabelle LVIII.
Summarische Hemmungswerte der Ka-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	alle Salze (39)	inverse Salze (24)	Farbstoffsalze (15)
I.	11,61235	10,1414	1,47095
II.	9,00370	7,3014	0,70230
III.	23,32130	22,0400	1,28130
IV.	21,36180	20,3219	1,03990
V.	8,28720	7,9402	0,34700
VI.	16,02600	15,0770	0,94900
VII.	8,70477	6,8021	1,90267
VIII.	13,05300	10,4898	2,56320
IX.	8,02400	6,1311	1,89290
X.	9,04580	7,1341	1,91170
XI.	13,62090	10,8210	2,79990
XII.	7,19061	6,1328	1,05781
Gramrelation	89,61235 / 59,63908	83,8219 / 47,5109	5,79045 / 12,12818
Gramindex	1,50	1,75	0,48
Spannungsindex	3,24	3,60	0,25

Die Durchschnittstoxizität der Kaliumsalze (Tabelle LVIII) beträgt für alle Salze 3,82696, für die inversen 5,4722, für die Farbstoffsalze 1,06122, es sind also die Kaliumsalze im allgemeinen toxischer als die entsprechenden Natriumsalze, die Farbstoffsalze toxischer als die

inversen. Durch das numerische Uebergewicht der inversen Werte trägt die Gesamtreihe inversen Charakter. Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze: $\frac{St > Ca > Ps > \quad\quad > A > \quad > Te > \quad > D >}{> Pr > Co > \quad > Py > \quad > Ty > \quad > Pn > Ch}$

inverse Salze: $\frac{St > Ca > Ps > \quad\quad > A > Te > D >}{> Pr > Co > \quad\quad\quad > Py > Ty > Pn > Ch}$

Farbstoffsalze: $\frac{> A > St > \quad > Ca > Ps > Te > D}{Pr > Co > Py > Ty > Pn > \quad\quad > Ch >}$

Die Kaliumsalze, und zwar sowohl im allgemeinen als auch die inversen bzw. Farbstoffsalze haben weniger ausgesprochenen inversen bzw. Farbstoffcharakter, als die entsprechenden Natriumsalze, daher in allen 3 Reihen weniger reinliche Trennung der Grampositiven von den Negativen als bei jenen. Milzbrand ist in den ersten 2 Reihen etwas vorgeschoben, stark dagegen in der letzten, was wieder auf seine abnorme Stellung beim Chromat, Oxalat, Citrat und Pyrophosphat sich zurückzuführen läßt.

Die Durchschnittstoxizität der Ammoniumsalze hält die Mitte zwischen derjenigen der Kalium- und Natriumsalze, sie beträgt für alle Salze 4,57663, für inverse 5,34566, für Farbstoffsalze 2,72896, die letzteren sind also wieder toxischer, als die inversen. Der inverse ebenso wie der Farbstoffcharakter ist noch weniger ausgesprochen, als bei den entsprechenden Kalium- und Natriumsalzen. Auch hier ist die Gesamtreihe invers durch Ueberwiegen der inversen Werte. Die Resistenzreihen haben folgenden Verlauf:

alle Salze: $\frac{St > Ca > Ps > \quad\quad > D > \quad > A > \quad > Te >}{> Pr > Co > \quad > Ty > \quad > Py > \quad > Pn > Ch}$

inverse Salze: $\frac{Ca > St > Ps > Te > \quad > D > \quad > A >}{> Pr > \quad > Co > \quad > Ty > Py > Ch > Pn}$

Farbstoffsalze: $\frac{> St > \quad\quad > Ca > \quad > Te > A > \quad > Ps > D}{Pr > Co > \quad > Pn > Ty > \quad > Py > \quad\quad > Ch >}$

Tabelle LIX.
Summarische Hemmungswerte der NH_4-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	alle Salze (17)	inverse Salze (12)	Farbstoffsalze (5)
I.	4,8696	4,0890	0,7806
II.	4,7084	6,8402	0,8682
III.	10,2800	8,8220	1,4580
IV.	10,1092	9,0416	1,0676
V.	5,1471	4,7525	0,3846
VI.	7,7580	7,0490	0,7090
VII.	5,1340	3,7990	1,3350
VIII.	5,9910	4,4630	1,5280
IX.	4,5590	3,1200	1,4390
X.	4,7590	3,6950	1,0640
XI.	7,2932	5,0542	2,2390
XII.	4,1942	3,4224	0,7718
Gramrelation	$\frac{45,8723}{31,9304}$	$\frac{40,5943}{23,5536}$	$\frac{5,2680}{8,3768}$
Gramindex	1,44	1,72	0,63
Spannungsindex	2,45	2,90	0,17

Das stark zerhackte Aussehen der Reihen gibt Zeugnis für den schwach ausgesprochenen inversen bzw. Farbstoffcharakter dieser Salze. In der ersten Reihe ist Diphtherie etwas vorgeschoben, ebenso der Milzbrand in der dritten (beim Oxalat und Citrat nimmt er hier keine Ausnahmestellung ein).

Die Toxizität der Lithiumsalze (Tabelle LX) ist für die inversen Salze etwas geringer, für die Farbstoffsalze etwas größer, als die entsprechenden Werte der Natriumsalze. Sie beträgt für alle Salze 6,5167, für inverse 7,5376, für Farbstoffsalze 2,433, die letzteren sind also toxischer als die inversen. Die Metalle der Lithiumgruppe geben also folgende Toxizitätsreihen:

alle Salze: $Li < Na < NH_4 < K$
inverse Salze: $Li < Na < NH_4 < K$
Farbstoffsalze: $Na < Li < NH_4 < K$

Sowohl der inverse als auch der Farbstoffcharakter ist etwas ausgesprochener, als bei den NH_4-Salzen. Die Gesamtreihe durch Majorisierung der inversen Salze ebenfalls invers. Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze: $\dfrac{St > Ca > Te > Ps > \quad > A > D >}{> Pr > \quad > Co > Ty > Pn > Py > Ch}$

inverse Salze: $\dfrac{St > Ca > Te > Ps > A > \quad > D >}{> Pr > \quad > Ty > Co > Ty > Ch > Pn}$

Farbstoffsalze: $\dfrac{A > \quad , St > Te > \quad > Ps, D > Ca >}{> Co > Py > Pn > Py, \quad > Ch > \quad > Pr}$

Tabelle LX.
Summarische Hemmungswerte der Li-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	alle Salze (10)	inverse Salze (8)	Farbstoffsalze (2)
I.	5,462	4,838	0,624
II.	7,693	7,403	0,290
III.	9,508	9,164	0,344
IV.	9,279	9,119	0,160
V.	4,089	3,917	0,172
VI.	7,274	7,102	0,172
VII.	3,833	3,489	0,344
VIII.	3,854	3,266	0,588
IX.	3,156	2,776	0,380
X.	2,622	2,196	0,426
XI.	5,867	4,727	0,140
XII.	2,530	2,304	0,226
Gramrelation	43,305 / 21,862	41,543 / 18,758	1,762 / 3,104
Gramindex	1,98	2,21	0,57
Spannungsindex	3,76	4,16	0,14

Die 1. Reihe ungefähr normal, wenig transgredient, in der 2. kleine Umstellungen von Typhus-Coli sowie Cholera-Pneumonie. Die 3. ist stark zerklüftet — führt als Farbstoffreihe Milzbrand an der Spitze (die 2 Salze sind hier das Oxalat und Citrat!) und Candicans an vorletzter, Proteus an letzter Stelle!

Die Calcium-salze (Tabelle LXI) sind mit Ausnahme des Jodids alle invers. Die Durchschnittstoxizität beträgt für alle 1,69526, für die

inneren Salze 1,8034, für das Jodid 0,716 — im allgemeinen also höher als bei den Alkalimetallen. Der inverse Charakter stärker ausgesprochen, als bisher bei den inversen Salzen, die Gesamtreihe ebenfalls invers; — das Jodid eignet sich nicht zum Vergleich mit den Farb-

Tabelle LXI.
Summarische Hemmungswerte der Ca-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Alle Salze (10)	Inverse Salze (9)	Farbstoffsalze (1)
I.	1,1640	1,1230	0,041
II.	2,0168	1,9508	0,066
III.	3,3578	3,2918	0,066
IV.	2,3718	2,3148	0,057
V.	1,2968	1,2408	0,050
VI.	1,9488	1,8828	0,066
VII.	0,9524	0,8864	0,066
VIII.	1,0018	0,9358	0,066
IX.	0,6674	0,6104	0,057
X.	0,9188	0,8198	0,099
XI.	0,9748	0,9178	0,057
XII.	0,2814	0,2564	0,025
Gramrelation	12,1560 / 4,7966	11,8040 / 4,4266	0,346 / 0,370
Gramindex	2,53	2,66	0,93
Spannungsindex	8,46	12,65	0,67

stoffsalzen der Alkalimetalle, da dort die Jodide invers sind. Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze: St > Ca > Te > Ps > D > A >
(inverse dto.) > Co > Pr > Ty > Py > Pn > Ch

Jodid: (, St, Te, Ps > , Ca > D > A >) / (Py > Co. Ty, > Pr, Pn, > Ch)

Tabelle LXII.
Summarische Hemmungswerte der Mg-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	alle Salze (7)	Inverse Salze (6)	Farbstoffsalz (1)
I.	3,510	3,468	0,042
II.	5,692	5,552	> 0,140
III.	6,444	6,304	> 0,140
IV.	6,408	6,268	> 0,140
V.	3,341	3,299	0,042
VI.	4,246	4,106	0,140
VII.	2,688	2,548	> 0,140
VIII.	2,756	2,616	> 0,140
IX.	2,050	1,910	> 0,140
X.	2,640	2,500	> 0,140
XI.	2,900	2,760	> 0,140
XII.	0,967	0,911	0,056
Gramrelation	29,637 / 14,001	28,997 / 13,245	> 0,644 / > 0,756
Gramindex	2,11	2,19	< 0,85
Spannungsindex	6,64	6,92	< 0,30

Die 1. Reihe ist nicht transgredient in Uebereinstimmung mit dem stark inversen Charakter, — von normaler Anordnung. Die 2. stark zerklüftet (schwacher Farbstoffcharakter), Abstufung ungenügend.

Von den Magnesiumsalzen ist nur das Citrat von Farbstoffcharakter, die übrigen invers. Die Durchschnittstoxizität beträgt für alle Salze 6,234, für die inversen 7,040, für das Citrat > 1,400, sie nähern sich demnach den Lithiumsalzen, mit denen sie auch manche chemische Aehnlichkeit verbindet. Der inverse Charakter gut ausgesprochen, schwächer als beim Calcium. Die Resistenzreihe für alle Salze und die damit identische für inverse lautet:

St > Ca > Te > Ps > A > D >
―――――――――――――――――――――――――
> Pr > Co > Ty > Py > Pn > Ch

Sie ist beim ausgesprochen inversen Charakter nicht transgredient, von ungefähr normaler Anordnung. Die Werte beim Citrat eignen sich nicht zum Aufstellen einer Reihe.

Von den Strontiumsalzen sind 3 invers, 2 von Farbstoffcharakter. Sie sind toxischer als die Salze der Alkalimetalle, weniger toxisch als die Calciumsalze. Die Durchschnittstoxizität beträgt für alle 2,548, für die inversen 2,637, für die Farbstoffsalze 2,415. Die letzteren sind also nur um weniges toxischer als die inversen und äußern auch

Tabelle LXIII.
Summarische Hemmungswerte der Sr-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Alle Salze (5)	Inverse Salze (3)	Farbstoff-salze (2)
I.	1,272	0,670	0,602
II.	1,390	0,960	0,430
III.	1,980	1,550	0,430
IV.	1,480	1,270	0,210
V.	0,728	0,460	0,268
VI.	0,988	0,730	0,258
VII.	1,210	0,580	0,630
VIII.	1,082	0,490	0,592
IX.	0,780	0,240	0,540
X.	0,558	0,300	0,258
XI.	1,132	0,540	0,592
XII.	0,141	0,121	0,020
Gramrelation	$\frac{7,838}{4,903}$	$\frac{5,640}{2,271}$	$\frac{2,198}{2,632}$
Gramindex	1,60	2,49	0,84
Spannungsindex	14,14	12,91	0,33

demgemäß ihren Einfluß auf die Gesamtreihe durch starke Abschwächung des inversen Typus. Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze:
St > Ca > Te > A > > Ps > > D >
―――――――――――――――――――――――――
> Ty > Pr > Co > > Pn > > Pn > Ch

inverse Salze:
St > Ca > Te > Ps > A > > D >
―――――――――――――――――――――――――
> Ty > Pr > Co > > Py > Py > Ch

Farbstoffsalze:
> A > > St, Te > D > Ps, > Ca >
―――――――――――――――――――――――――
Ty > > Pr, Co > Pn > , Py > > Ch

In der 1. Reihe ist *Milzbrand* etwas, *in der 3. stark vorgeschoben*, *Candicans* ist in der 3. *ans Ende gewandert* — *Typhus geht in allen drei den Gramnegativen voran.* Die Stellung des Milzbrandes bei den Farbstoffsalzen erinnert an Oxalate, Citrate und andere Farbstoffsalze (s. oben). Man beachte auch die auffallend *niedrigen Cholerawerte.*

Tabelle LXIV.
Summarische Hemmungswerte der Ba-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Alle Salze (9)	Inverse Salze (7)	Farbstoffsalze (2)
I.	1,0759	0,8319	0,244
II.	0,9214	0,7094	0,212
III.	1,5284	1,2564	0,272
IV.	0,8914	0,7024	0,189
V.	0,5574	0,4534	0,104
VI.	0,7174	0,5584	0,159
VII.	0,8704	0,6284	0,242
VIII.	1,0704	0,7984	0,272
IX.	0,7984	0,5794	0,219
X.	0,2795	0,1435	0,136
XI.	1,1684	0,8964	0,272
XII.	0,2734	0,1724	0,101
Gramrelation	$\frac{5,6919}{4,4605}$	$\frac{4,5119}{3,2185}$	$\frac{1,180}{1,242}$
Gramindex	1,28	1,41	0,95
Spannungsindex	5,67	9,00	0,38

Die *Bariumsalze* sind toxischer als die entsprechenden Calciumsalze (Tabelle LXIV), ihre Durchschnittstoxizität beträgt für alle 1,12804, für die inversen 1,10434, für die (schwachen) Farbstoffsalze 1,211 — die letzteren sind also nicht toxischer als die inversen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß hier der Farbstoffcharakter an die relativ ungiftigen Brom- und Jodanionen gebunden ist. Deshalb erscheint auch in der Gesamtreihe der inverse Charakter merklich abgeschwächt. Die Resistenzreihen haben folgenden Verlauf:

alle Salze St >   > A >   > Te > Ca >   > Ps > D >
——————————————————————
> Pr >   > Co >   > Ty > Pn >   > Ty > Ch

inverse Salze St >   > A >   > Te > Ca >   > Ps > D >
——————————————————————
> Pr >   > Co >   > Ty > Pn >   > Ch > Py

Farbstoffsalze , St > A >   > Te > Ca > Ps >   > D >
——————————————————————
Pr, Co,   > Ty > Pn >   > Py >   > Ch

In allen drei Reihen dokumentiert sich der schwach ausgesprochene Charakter in der starken Zerklüftung, *Candicans erscheint nach unten, Milzbrand nach oben verschoben.* Interessant ist die Aehnlichkeit, die die dritte Reihe mit der ersten und zweiten aufweist und die darauf hinweist, daß hier nur ein Grenzfall vorliegt, wo eigentlich inverse Salze (Bromid, Jodid) zu Farbstoffsalzen werden. Auffallend ist auch hier die *besondere Empfindlichkeit der Cholera und des Pyocyaneus.*

Von den untersuchten Berylliumsalzen ist eins von schwachem Farbstoffcharakter, zwei schwach invers (Tab. LXV). Dieselben können schadlos gemeinsam behandelt werden. Ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,08376, ist also ziemlich stark — beim Chlorid ist sie durch die Hydrolyse und Abspaltung von H-Ionen mitbedingt. Ihre Resistenzreihe lautet:

St >   , Te >   > Ca, Ps, A, D,
> Co > Pr,   > Ty > Pn >   , Py > Ch

Auch hier erscheint der Candicans nach rechts verschoben, die Reihe ist entsprechend dem wenig ausgesprochenen Charakter zerklüftet und mangelhaft abgestuft.

Die Cadmiumsalze sind stark toxisch, von einer Durchschnittstoxizität = 0,02560, sie sind alle von ausgesprochenem Farbstofftypus, wie wir ihn bis jetzt nicht angetroffen haben. Ihre Resistenzreihe lautet:

> St > Ps > A > Ca > Te > D
Py > Pr > Ty > Co > Pn > Ch >

Sie ist entsprechend dem prägnanten Charakter nicht transgredient; an der Spitze der Gramnegativen steht das Pyocyaneum, ebenso wie bei Zn-, Hg- und Au-Salzen, sowie den Ca-Salzen von Farbstofftypus, worüber schon oben gesprochen wurde. Typhus und Coli sind umgestellt, Milzbrand nach vorn, Candicans nach rückwärts verschoben, Erscheinungen, die wir bisher meist bei nur bei Farbstoffreihen angetroffen haben.

Tabelle LXV.

Summarische Hemmungswerte der Be-, Cd- und Zn-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Be-Salze (3)	Cd-Salze (6)	Zu-Salz (7)
I.	0,0256	0,00088	0,03952
II.	0,0322	0,00038	0,02339
III.	0,0522	0,00422	0,05470
IV.	0,0256	0,00050	0,05170
V.	0,0256	0,00024	0,00286
VI.	0,0256	0,00207	0,02307
VII.	0,0279	0,02030	0,05540
VIII.	0,0412	0,01975	0,08730
IX.	0,0263	0,01197	0,05170
X.	0,0256	0,04538	0,20610
XI.	0,0302	0,03898	0,10630
XII.	0,0153	0,01095	0,02337
Gramrelation	$\frac{0,1848}{0,1665}$	$\frac{0,00829}{0,14733}$	$\frac{0,19524}{0,53017}$
Gramindex	1,11	0,056	0,37
Spannungsindex	3,41	0,005	0,014

Die Zinksalze sind weniger toxisch, als die Cadmiumsalze (Durchschnittstoxiiztät beträgt 0,10363), auch ist ihr Farbstoffcharakter weniger ausgeprägt. Ihre Resistenzreihe lautet:

> St > Ca,   > A > Te >   > Ps > D
Py > Pr > Co > Ty >   , Pn >   > Ch >

Sie ist bereits transgredient, an der Spitze marschiert wieder das Pyocyaneum, Milzbrand ist auch hier vorgeschoben.

Von den Kobaltsalzen ist nur das stark komplexe Kobalticyankalium invers, alle anderen einfachen sowie komplexen Salze von Farbstofftypus. Die Durchschnittstoxizität beträgt für alle Salze 0,5823, für das inverse > 8,584, für die Farbstoffsalze 0,0462. Die geringe Toxizität des Kobalticyankaliums bzw. sein hoher Hemmungswert bringt es mit sich, daß die Gesamtreihe inversen Typus und geringe Toxizität aufweist.

Tabelle LXVI.
Summarische Hemmungswerte der Co-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Alle Salze (16)	Inverses Salz (1)	Farbstoff-Salze (15)
I.	1,0302	1,000	0,0302
II.	1,0218	1,000	0,0218
III.	1,4537	> 1,400	0,0537
IV.	1,4944	> 1,400	0,0944
V.	0,6347	0,580	0,0547
VI.	1,0177	1,000	0,0177
VII.	0,2234	0,174	0,0494
VIII.	0,5794	0,435	0,1444
IX.	0,2744	0,232	0,0424
X.	0,5223	0,435	0,0873
XI.	0,6986	0,580	0,1186
XII.	0,3660	0,348	0,0180
Gramrelaktion	$\frac{6,6525}{2,6641}$	$\frac{>6,380}{2,204}$	$\frac{0,2725}{0,4201}$
Gramindex	2,50	> 2,90	0,64
Spannungsindex	6,77	> 8,58	0,12

Die Resistenzreihen lauten:

alle Salze: $\frac{Ca > St > A > Te > Ps > \quad > D >}{> Pr > \quad > Co > Py > Ch > Pn > Ty}$

inverses Salz: $\frac{Ca,\ St > Ps,\ Te,\ A > D,}{,\ Pr > Co,\ Py > Ch > Pn > Ty}$

Farbstoffsalze: $\frac{> Ca > \quad > D > St > \quad > A > Te > \quad > Ps}{Co > Pr > \quad > Py > \quad > Ty > Pn > \quad > Ch >}$

Die Gesamtreihe trägt ebenso wie die inverse stark inversen Charakter zur Schau — beiden ist die Umstellung von Cholera und Typhus gemeinsam. Die 3. — wichtigste — Reihe ist von mäßigem Farbstoffcharakter — Diphtherie und Milzbrand sind vorgeschoben (beim Milzbrand schon öfters in Farbstoffreihen konstatiert).

Von den Salzen des zweiwertigen Eisens sind 3 kaum invers, 2 von mäßigem Farbstoffcharakter, können also gemeinsam behandelt werden. Die Gesamtreihe ist von mäßigem Farbstoffcharakter, die Durchschnittstoxizität beträgt 0,2602, ist also 10mal geringer als beim Kobalt. Die Resistenzreihe lautet:

$$\frac{,\ St,\ Te > \quad > Ca,\ Ps,\ A,\ D >}{Pr,\ Co,\ Ty,\ Pn, \quad > Py > \quad > Ch}$$

Sie ist schlecht abgestuft, Candicans etwas nach unten verschoben.

Die 2 Salze des dreiwertigen Eisens sind von mäßigem Farbstoffcharakter, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,0840, ist also

Tabelle LXVI a.
Summarische Hemmungswerte der $Fe^{\cdot\cdot}$-, $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$- und der Ni-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	$Fe^{\cdot\cdot}$-Salze (4)	$Fe^{\cdot\cdot\cdot}$-Salze (2)	Ni-Salze (4)
I.	0,0566	0,0098	0,0084
II.	0,1116	0,0108	0,0133
III.	0,1116	0,0250	0,0151
IV.	0,0566	0,0088	0,0185
V.	0,0566	0,0090	0,0151
VI.	0,0566	0,0108	0,0103
VII.	0,1116	0,0172	0,0150
VIII.	0,1116	0,0250	0,0205
IX.	0,1116	0,0108	0,0133
X.	0,1026	0,0108	0,0133
XI.	0,1116	0,0212	0,0221
XII.	0,0423	0,0088	0,0047
Gramrelation	$\frac{0,4496}{0,5913}$	$\frac{0,0742}{0,0938}$	$\frac{0,0807}{0,0889}$
Gramindex	0,76	0,79	0,91
Spannungsindex	0,51	0,36	0,38

größer als beim zweiwertigen Eisen (Hydrolyse). Die Resistenzreihe lautet hier:

, St > , Ps, Te > A > D > Ca,
Co, > Pr > Ty > Pn, Py, , Ch

Sie ist nur mäßig abgestuft, auch hier ist Candicans nach unten verschoben.

Die Nickelsalze sind von mäßigem Farbstoffcharakter, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,0424, ist also größer als diejenige der Eisensalze (Hydrolyse schwach). Die Resistenzreihe lautet:

> Ca > St, D > , Te > Ps > A >
Pr > Co > > Ty > Pn, Py, > Ch

Sie ist transgredient, mäßig abgestuft, Diphtherie ist vorgeschoben.

Die Quecksilbersalze sind alle von ausgesprochenem Farbstoffcharakter, der jedoch, wie schon oben ausgeführt wurde, durch den extrem hohen Resistenzwert des Pyocyaneum bedingt wird und nach Ausschaltung desselben auf ein mäßiges Maß sinkt. Ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,002196, ist also noch größer als diejenige der Cadmiumsalze. Ihre Resistenzreihe lautet:

> Ps > > St > Te > > Ca > > A > D
Py > > Pr > Co > > Ty > > Ch > Pn >

Wir finden also wieder das Pyocyaneum an der Spitze, wie bei den Gold-, Zink-, Cadmium, sowie den Calciumsalzen von Farbstoffcharakter. Pseudodiphtherie ist nach vorn, Candicans nach hinten verschoben (ebenso beim Eisen, Cadmium, Beryllium, Barium, Farbstoff-, Strontium und Calcium).

Die Goldsalze sind weniger toxisch als die Quecksilbersalze, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,00747 — sie sind beide von Farbstofftypus, an dem die Sonderstellung des Pyocyaneums mitbeteiligt ist. Ihre Resistenzreihe lautet:

, St, Ca > > Te, A, > Ps > > D
Py > Ch, > Pr > , Ty, Co > > Pn >

Tabelle LXVII.
Summarische Hemmungswerte der Hg-, Au-, Cu- und Al-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Hg-Salze (5)	Au-Salze (2)	Cu-Salze (2)	Al-Salze (3)
I	0,000229	0,00091	0,0079	0,0114
II	0,000545	0,00091	0,0014	0,0178
III.	0,000615	0,00129	0,0079	0.0238
IV.	0,000485	0,00129	0,0079	0,0138
V.	0.000209	0,00030	0,0050	0,0114
VI.	0,000850	0,00076	0,0050	0,0138
VII.	0,000510	0,00091	0,0050	0,0238
VIII.	0,000645	0,00091	0.0079	0,0238
IX.	0,000240	0,00076	0.0079	0,0178
X.	0,005475	0,00455	0,0079	0,0138
XI.	0,000820	0,00106	0,0089	0,0238
XII.	0,000365	0,00129	0,0008	0,0091
Gramrelation	0,002933 / 0,008050	0,00546 / 0,00948	0,0351 / 0,0384	0,0920 / 0,1121
Gramindex	0,36	0,58	0,92	0,82
Spannungsindex	0,04	0,07	0,16	0,48

Die Reihe ist mäßig abgestuft, transgredient, Pyocyaneum an der Spitze, Cholera stark vorgeschoben, Milzbrand etwas nach vorn (wie öfters in Farbstoffreihen).

Die beiden Kupfersalze sind von schwachem Farbstoffcharakter, ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,03675, steht also derjenigen der Gold-, Cadmium- und Quecksilbersalze nach. Die Resistenzreihe lautet bei ihnen:

, St, Ca, A > D, Ps, > Te >
Pr > Co, Pn, Py, , Ty > > Ch

Sie ist entsprechend dem schwach ausgeprägten Charakter schlecht abgestuft, Milzbrand und Diphtherie etwas vorgeschoben (wie schon öfters).

Die Aluminiumsalze sind von mäßigem Farbstoffcharakter, ziemlich toxisch; ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,06803, ist also geringer als beim Kupfer. Ihre Resistenzreihe lautet:

, St > Te, , Ca, Ps > A, D >
Pr, Co, Ty, , Pn > Py, > Ch

Sie ist transgredient, mangelhaft abgestuft. Candicans etwas nach hinten verschoben.

Von den Cerosalzen zeigen 2 Farbstoff, 1 unbestimmten Charakter (ebenso das einzige Cerisalz). Ihre Durchschnittstoxizität beträgt 0,2355. Die Resistenzreihe lautet:

, St > > Te > Ca > > Ps, A, D
Pr, > Co, Py, Pu > > Py > Ch >

Sie ist transgredient, mäßig abgestuft. Auch hier ist Candicans etwas verschoben.

Von den Thoriumsalzen ist eins von unbestimmtem, eins von Farbstoffcharakter, den auch die Gesamtreihe aufweist. Die Durchschnittstoxizität beträgt 0,2964. Die Resistenzreihe lautet:

St, Te, > Ca, Ps, D > A,
, Pr, Co, Ty, Pn, Py > , Ch

Tabelle LXVIII.

Summarische Hemmungswerte der Ce···-, Th-, UO_2- und Mn-Salze für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Ce···-Salze (3)	Th-Salze (2)	UO_2-Salze (2)	Mn-Salze (2)
I.	0,0232	0,0284	0,0172	0,123
II.	0,0730	0,0626	0,0276	0,188
III.	0,0840	00626	0,0276	0,188
IV.	0,0700	0,0326	0,0276	0,254
V.	0,0232	0,0326	0,0207	0,028
VI.	0,0232	0,0326	0,0276	0,108
VII.	0,0780	0,0626	0,0276	0,094
VIII.	0,0780	0,0626	0,0276	0,458
IX.	0,0780	0,0626	0,0276	0,326
X.	0,0520	0.0626	0,0276	0,163
XI.	0,0840	0,0626	0,0276	0,276
XII.	0,0400	0,0284	0,0115	0,009
Gramrelation	$\frac{0,2966}{0,4100}$	$\frac{0,2514}{0,3414}$	$\frac{0,1483}{0,1495}$	$\frac{0,889}{1,326}$
Gramindex	0,72	0,73	0.99	0,67
Spannungsindex	0,28	0,45	0,62	0,06

Sie ist transgredient, schlecht abgestuft. Auch hier ist Candicaus hinuntergerückt.

Von den 2 untersuchten Uranylsalzen ist eins von schwach inversem, das andere von schwachem Farbstoffcharakter, die Gesamtreihe von kaum angedeutetem Farbstoffcharakter. Die Durchschnittstoxizität beträgt 0,1489. Die Resistenzreihe lautet:

$$\frac{\text{, St, Ca, Fe, Ps} > \text{D} > \text{A} >}{\text{Pr, Co, Ty, Pn, Py,} \qquad\qquad > \text{Ch}}$$

Sie ist kaum abgestuft, was mit dem Gramindex 0,99 übereinstimmt.

Tabelle LXIX.

Summarische Hemmungswerte aller inversen, aller Farbstoffsalze sowie aller Salze überhaupt für einzelne Bakterienarten.

Bakterienart	Inverse Salze (105)	Farbstoff-salze (106)	Alle Salze überhaupt (214)
I.	42,449281	6,986479	49,435760
II.	54,303485	4,312985	58,616470
III.	84,710995	5,946995	90,657990
IV.	80,107475	7,209865	87,317340
V.	39,359111	2,838899	42,198010
VI.	59,854280	4,775710	64,629990
VII.	27,172480	9,591030	36,763510
VIII.	34,015985	13,666925	47,682910
IX.	25,083700	9,780440	34,864140
X.	25,823695	9,434435	35,258120
XI.	41,843540	15,167350	57,010890
XII.	22,261420	6,982770	29,244190
Gramrelation	$\frac{360,784627}{176,200820}$	$\frac{32,070933}{64,622940}$	$\frac{392,855560}{240,823760}$
Gramindex	2,05	0,49	1,63
Spannungsindex	3,80	0,19	3,10

Die beiden Mangansalze sind von mäßigem Farbstoffcharakter, ihre Durchschnittstoxizität ist mäßig, sie beträgt 1,1075. Die Resistenzreihe lautet:

> Ca > St, Te > > A > Ps > > D >
Co > Pn > Pr > > Py > Ty > Ch

Sie ist transgredient, gut abgestuft; Proteus etwas nach unten, Milzbrand etwas nach oben verschoben.

Es wurde endlich versucht, ein Gesamtbild über alle Salze zu erhalten, indem die besonderen Hemmungswerte für alle inversen Salze, ebenso diejenigen für alle Farbstoffsalze, endlich diejenigen für alle Salze überhaupt ohne Rücksicht auf Gramspezifität summiert wurden. Die Durchschnittstoxizität ergibt sich für inverse Salze gleich 5,114147, für Farbstoffsalze 0,912206, für alle Salze überhaupt 2,96112. Wir finden also auch die vielfach konstatierte Regel bestätigt, daß Farbstoffsalze ausgesprochen toxischer sind, als inverse. Auch hier ist daher das numerische Uebergewicht der letzteren so stark, daß der Gesamtreihe ein deutlich inverser Charakter aufgedrückt wird. Von Interesse sind ferner die Resistenzreihen, indem wir daraus die Standardanordnung der einzelnen Bakterienarten entnehmen, die ungefähr der früher erwähnten „Strenuitätsskala" entspricht. Sie lauten für

inverse Salze: St > Ca > Ps > Te > A > > D >
> Pr > > Co > Ty > Py > Pn > Ch

Farbstoffsalze: > Ca > A > > St > Ps > Te > D
Pr > Co > Pn > Ty > Py > > Ch >

alle Salze: St > Ca > Ps > Te > > A > > D >
> Pr > > Co > > Ty > Py > Pn > Ch

Wir sehen die ziemlich große Uebereinstimmung der 1. Reihe mit der 3., nur ist letztere entsprechend ihrem schwächer ausgesprochenen inversen Charakter mehr transgredient. Die Farbstoffreihe ist ebenfalls etwas transgredient, nur entspricht die Anordnung der einzelnen Bakterienarten in ihr (auch innerhalb der Positiven und Negativen) nicht ganz derjenigen in der 1. und 3. Reihe. Wir finden nämlich Milzbrand vorgeschoben (in vielen einzelnen Farbstoffreihen festgestellt), ebenso Pneumonie.

Wenn wir nunmehr, unsere Erfahrungen zusammenfassend, die Rolle der Ionen bei der Gramspezifität zu präzisieren versuchen, so finden wir vor allem die hypothetische Annahme bestätigt, auf der wir unsere Betrachtungsweise aufgebaut haben. Die Gramspezifität kann nämlich mit Vorteil als additive Funktion der Ionen betrachtet werden. Ihre Wirksamkeit in dieser Hinsicht ist verschieden stark ausgeprägt. Betrachten wir z. B. die Natriumsalze oder die Chloride, so sehen wir, daß es solche von inversem und solche von Farbstoffcharakter gibt, es hat demnach das $Na^{\cdot}$-Kation sowie das Cl'-Anion keine entscheidende Bedeutung für den Charakter des Salzes. Dagegen gibt es Ionen und zwar Anionen sowohl als Kationen, deren Anwesenheit das Salz zu einem inversen oder Farbstoffsalz ohne weiteres stempelt, so z. B. das CrO_4'', das $Cd^{\cdot\cdot}$, $Zn^{\cdot\cdot}$, $Hg^{\cdot\cdot}$, $Co^{\cdot\cdot}$. Bei diesen Ionen kommt die Natur des anderen mit ihnen verbundenen Ions kaum in Betracht. Die oben bereits mitgeteilten Reihen der Anionen und Kationen geben ein ungefähres Maß der „gramspezifizierenden" Eigenschaften der Ionen — für eine zahlenmäßige Bewertung derselben dürfte es jedenfalls noch zu früh sein. Dies umsomehr, als ja lange nicht alle Kombinationen der Ionen durch-

geprüft werden konnten, sei es wegen zu großer Ausdehnung des Versuchsmaterials, sei es wegen mangelhafter Löslichkeit oder anderer störenden Eigenschaften mancher Salze. Bekanntlich ist auch die zahlenmäßige Fixierung vieler chemischer und physikalischer additiver Ioneneigenschaften bis jetzt noch nicht durchzuführen gewesen, und auch die Formeln von Matthews für toxische Ionenwirkungen haben nicht durchzudringen vermocht. Wir müssen uns also vorderhand mit der Feststellung begnügen, daß es Ionen von verschieden starker gramspezifizierender Kraft gibt und daß dieselben additiv den Charakter der resultierenden Salze bestimmen. Als vorläufiger Behelf mag dabei die oben ausgesprochene Hypothese gelten, daß quellungsbegünstigende Ionen einen inversen, fällungsbegünstigende den Farbstoffcharakter der Salze bedingen. Ob diese Annahme alle Erscheinungen der Gramspezifität restlos wird erklären können, muß weiteren Forschungen zur Entscheidung überlassen werden.

Mit dieser „Kraft" hängt in gewissem Sinne auch die „Streuungsweite" der einzelnen Salze zusammen, die durch den Spannungsindex ausgedrückt wird. Ein Vergleich des Gramindex mit dem Spannungsindex sowohl bei den einzelnen Salzen, als auch bei den summarischen Gruppen der Anionen und Kationen lehrt nämlich, daß im allgemeinen, je größer (über und unter 1,0) der Gramindex, desto unverhältnismäßig größer der Spannungsindex, je kleiner derselbe, desto unverhältnismäßig weniger groß der Spannungsindex ist. Freilich sind diese Zusammenhänge nicht absolut eindeutig — es können bei demselben Gramindex zwei verschiedene Salze oder Salzarten verschiedene Spannungsindexe aufweisen als Ausdruck der Individualität der Salze bzw. Ionen. Meist findet man bei mäßigem Gramindex einen Spannungsindex, der ungefähr 2mal so groß oder so klein ist, bei kleinem Index ist der Spannungsindex weniger als 2mal so groß oder so klein, bei großem ein Multiplummal von 2. Die Zusammenstellung in Tabelle LXX veranschaulicht die Verhältnisse. Bei den Anionen besteht meistens ein Quotient $\frac{\text{Gr.-I.}}{\text{Sp.-I.}} > 2{,}0$ oder $< 0{,}5$, bei den einwertigen Kationen ist er meist $< 2{,}0$ oder $> 0{,}5$, bei den zwei- und mehrwertigen $> 2{,}0$ oder $< 0{,}5$.

Die ohnehin große Ausdehnung der Hemmungsversuche verbot es, Abtötungsversuche in gleichem Ausmaß vorzunehmen — es sollte nur durch eine Reihe von Stichproben festgestellt werden, ob die für die Hemmung geltenden Spezifitätsverhältnisse auch bei der Abtötung ihre Geltung behalten. Das haben die Versuche zumeist auch bewiesen. Gleichzeitig wurde auch festgestellt, eine fast überflüssige Vorsichtsmaßregel — daß die Hemmung in der Bouillon denselben Verlauf nimmt wie auf Agar. Die Untersuchung auf den Parallelismus der Hemmungs- und Abtötungsvorgänge sowie ihrer Spezifität wurde mit positivem Erfolg ausgeführt bei NaCl, NaSCN, NaF, Na-Citrat, NH_4Cl, LiCl, $MgCl_2$, $CaCl_2$, $ZnCl_2$, $CdCl_2$, $CdBr_2$, $HgCl_2$, $HgBr_2$, HgJ_2, $Hg(CN)_2$. Beispiele findet man in den schon früher mitgeteilten Tab. I, IIa, III. Auf eine bedeutungsvolle Unstimmigkeit, die in der folgenden (III.) Mitteilung genauer erörtert werden soll, möchte ich hier hinweisen; es zeigen nämlich Alkalien im Abtötungsversuch (in Wasser, nicht in Bouillon oder Agar!) einen ausgesprochenen inversen Wirkungstypus, während sie im Hemmungsversuch auf Agar denselben vermissen lassen.

Tabelle LXX.

Vergleich der Gram- und Spannungsindexe bei Salzen verschiedener Anionen und Kationen.

Ionen	Alle Salze		Inverse Salze		Farbstoffsalze	
	Gr.-I.	Sp.-I.	Gr.-I.	Sp.-I.	Gr.-I.	Sp.-I.
Cl'	1,58	3,54	1,66	3,52	0,68	0,15
Br'	2,32	5,01	2,42	5,45	0,88	0,43
J'	2,27	4,57	2,47	4,97	0.88	0,33
SCN'	2,61	5,38	2,65	5,38	0,43	0,15
ClO_3'	2,32	4,36	2,34	4,38	0,30	0,02
BrO_3'	.	.	2,42	7,00	.	.
JO_3'	.	.	2,49	9,12	.	.
ClO_4'	.	.	3,30	9,52	.	.
NO_3'	2,69	5,00	2,97	5,82	0,78	0,36
SO_4'	1,53	3,65	1,65	3,61	0,61	0,10
F'	.	.	.	.	0,56	0,19
BF_4'	.	.	.	.	0,94	0,45
Ox''	.	.	.	.	0,46	0,16
$Citr'''$	.	.	.	.	0,51	0,13
$Tart''$	.	.	1,19	2,56	.	.
Ac'	.	.	2,54	11,54	.	.
Sal'	.	.	1,15	5.91	.	.
MoO_4''	.	.	2,03	3,49	.	.
$Fe(CN)_6'''$	.	.	1,94	6,36	.	.
$Fe(CN)_6''''$	0,98	0,56	1,09	2,18	0,91	0,49
CrO_4''	.	.	218,73	3270,0	.	.
P_2O_7''''	.	.	.	.	0,38	0,10
S_2O_3''	1,19	3,38	.	.	.	.
S_2O_7''	.	.	.	.	0,80	0,56
TeO_3''	.	.	1,57	23,27	.	.
TeO_4''	.	.	2,98	38,71	.	.
Na·	1,62	2,68	2,27	3,53	0,42	0,15
K·	1,50	3,24	1,75	3,60	0,48	0,25
NH_4·	1,44	2,45	1,72	2,90	0,63	0,17
Li·	1,98	3,76	2,21	4,16	0,57	0,14
Ca··	2.53	8,46	2,66	12,65	0,93	0,67
Mg··	2,11	6,64	2,19	6,92	0,85	0,30
Sr··	1,60	14,14	2,49	12,91	0,84	0,33
Ba··	1,28	5,67	1,41	9,00	0,95	0,38
Be··	1,11	3,41	.	.	.	.
Cd··	.	.	.	.	0,056	0,005
Zn··	.	.	.	.	0,37	0,014
Co··	2,50	6,77	2,90	8,58	0,64	0,12
Fe··	0,76	0,51	.	.	.	.
Fe···	.	.	.	.	0,79	0,36
Ni··	.	.	.	.	0,91	0,38
Hg··	.	.	.	.	0,36	0,04
Au···	.	.	.	.	0,58	0 07
Cu··	.	.	.	.	0,92	0,16
Al···	.	.	.	.	0,82	0,48
Ce···	.	.	.	.	0,72	0,28
Th····	.	.	.	.	0,73	0,45
UO_2··	.	.	.	.	0,99	0,62
Mn··	.	.	.	.	0,67	0,06

Sodann wurde in einer Reihe von Ergänzungsversuchen die Gramspezifität einer Reihe von Salzen an anderen grampositiven und -negativen Bakterienarten geprüft. Zu den Versuchen wurden herangezogen B. subtilis, B. mycoides, Sarc. lutea, Strept. pyogenes, B. paratyphi B, B. dysenteriae Shiga-Kruse und

Flexner, B. melitense, B. fluorescens liquef. und non liquef., B. prodigiosum und. V. Metchnikovi. Die geprüften Salze waren NaCl, NaF, Na_2CrO_4, NaSCN, $Na_2B_4O_7$, $Na_4P_2O_7$, Natriumbenzoat, Natriumcitrat, $ZnCl_2$, $CdCl_2$, $HgCl_2$. Auch hier konnten die an unseren 12 Testarten gefundenen Gesetzmäßigkeiten im großen und ganzen bestätigt werden.

Allgemeines über die Spezifität der Desinfektionsvorgänge.

Bevor ich diesen Teil meiner Arbeit abschließe, an den sich ein weiterer, die organischen Verbindungen behandelnder anschließen soll (der bereits bearbeitet wird), möchte ich nicht unterlassen, einige allgemeine Erörterungen über die Spezifität der Desinfektionsvorgänge den tatsächlichen Befunden folgen zu lassen. Spezifität ist eine der interessantesten, zugleich aber eine der dunkelsten Tatsachen, die die Naturerkenntnis uns bietet. Sie ist übrigens ein Sammelname für recht diverse Probleme, die über das ganze Gebiet der Physik, Chemie und Biologie verteilt sind. Im allgemeinen kann man als Spezifität die besondere Einstellung zweier individueller heterogener Erscheinungen oder Erscheinungskomplexe aufeinander bezeichnen. In der Biologie bedeutet Spezifität eigentlich „Arteigentümlichkeit“, doch wird der Begriff auch auf andere Umgrenzungen angewendet, und so stoßen wir auf „Säugerspezifität“ („mammalian, avian usw. reaction“ Nuttall), „Rassenspezifität“, „Organspezifität“, ja die Spezifität kann sogar bis zu einzelnen Zellbestandteilen im morphologischem oder physiologisch-chemischem Sinne hinuntersteigen — „Kernspezifität“, „Lipoidspezifität“ u. dgl.

In unserem Falle haben wir es eigentlich mit zweierlei Spezifität zu tun — erstens reagiert ein und dieselbe Bakterienart nicht gleichmäßig auf verschiedene chemische Verbindungen, ja nicht einmal auf nahe verwandte, sondern zeigt oft fein abgestufte Reaktionen, unterscheidet chemische Individualitäten (wie wir sehen werden, auch stereoisomerische), bis zu einem gewissen Grad auch chemische Gruppen; zweitens aber reagieren, wie oben ausführlich gezeigt wurde, nicht alle Bakterienarten gleichmäßig auf ein und denselben Stoff, sondern zeigen mehr oder minder beträchtliche, zuweilen sogar exorbitante Differenzen der Giftresistenz. Als Geltungsbereich dieser Differenzen kommen vor allem die durch ihr Gramverhalten charakterisierten 2 großen Bakteriengruppen in Betracht. Diese „Gramspezifität“ ist freilich cum grano salis aufzufassen. In besonders markanten Fällen, wie wir sie z. B. bei den Farbstoffen kennen gelernt haben, sind wohl die beiden Gruppen scharf voneinander getrennt, so daß eventuell auf Grund der Giftresistenz eine scharfe „Gramgrenze“ gezogen werde könnte. Aus unserem Material seien als Beispiele angeführt für den Farbstofftypus das $NaPO_3$, Na_3SbS_4, $CdBr_2$, CdJ_2, für den inversen des Na_2CrO_4, NaJ, NaSCN, KNO_3, K_2CrO^4 $NaClO_4$. In Fällen weniger scharf ausgesprochener Spezifität unterscheiden sich zwar beide Gruppen deutlich voneinander, wenn man ihre Lage in der Giftresistenzskala in toto vergleicht, sie transgredieren jedoch, so daß keine scharfe Grenze ihre Gebiete trennt. In Fällen noch schwächer ausgeprägter Spezifität endlich — und wir haben viele davon hier kennen gelernt — gehört eine statistische Untersuchung (die Aufstellung von Hw+ und Hw— sowie Berechnung des Gramindex) dazu, um die geringfügigeren Differenzen gesteigert durch Summierung

an den Tag zu bringen. Diese Darlegungen zeigen, daß die Gramspezifität — wie übrigens jede Spezifität überhaupt — eine relative, quantitativ abgestufte Eigenschaft ist. Ich muß mich deshalb den Ausführungen von Graßberger anschließen und die in der ersten Mitteilung von Bechhold entlehnte Bezeichnung „halbspezifische Desinfektionswirkungen" fallen lassen, da es eben eine „ganze" d. h. absolute Spezifität kaum gibt, auch nicht in der Immunitätslehre — jede Spezifität somit eine mehr oder minder teilweise — relative ist.

Außer der Gramspezifität haben wir andere Arten von Spezifität in unseren Versuchen zu Gesicht bekommen. Erstens eine gewisse Gruppenspezifität, die sich in ähnlichem Verhalten näherer Verwandter kundgibt. Pyogenes und Candicans, Diphtherie und Pseudodiphtherie, Typhus und Coli, Pyocyaneum und Fluorescens, Prodigiosum und Kieliense liefern dafür manche Beispiele. Für die Uebereinstimmung der Hemmungswerte zwischen Pyogenes und Candicans seien folgende Salze angeführt:

NaF, NaBr, $NaNO_3$, Na_2HPO_3, $Na_4P_2O_7$, Na_2SO_3, $Na_2S_2O_3$, Na_2TeO_4, $NaBF_4$, $Na_2O \cdot As_2O_3$, $NaNO_2$, $C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot COONa$, NaCOOH, Na.tartar., $Na_3PO_4 \cdot 12\,WO_4 \cdot 13$ aq. $NaPO_3$, KF, KCNS, KJO_4, K_2CrO_4, KN_3, $K_3Fe(CN)_6$, $K_2C_2O_4$, K.tartar., K_2TeO_3, $KHSO_3$, $K_2S_2O_8$, K_2HPO_4, K_2MoO_4, KBF_4, KHF_2, KCN, KCNO, NH_4F, NH_4SCN, $(NH_4)_2HJO_4$, $(NH_4)_4Fe(CN)_6$, $(NH_4)_3Fe(CN)_6$, $(NH_4)_2Cr_3O$, Amm. tarter·, $NH_4IO_3 \cdot 2\,HIO_3$, LiJl, LiBr, $LiClO_3$, $CaBr_2$, $Ca(SCN)_2$, $Ca(NO^8)_2$, $Ca_3Fe_2(CN)_{12}$, $Mg(NO_2)_3$, $MgSO_4$, $Ba(SCN)_2$, $Ba_3Fe_2(CN)_{12}$, $SrBr_2$, SrJ_2, $Co(NO_3)_2$, Roseo-Co_2Cl_6, Purpureo-CO Cl_6, $Co(NH_3)_4CO_2NO_3$, $Co\,(NH_3)_3(NO_3)_3$, $Co(SCN)_2 \cdot 2\,NH_4SCN$, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, ZnJ_2, $Zn(NO_3)_2$, $ZnSO_4$, $Zn(C_6H_4O \cdot HSO_3)_2$, $MnCl_2$, $Hg(CN)_2$, HgI_2, $HgCl_2 \cdot 2\,NH_4Cl$, $AgNO_3$, $AuCl_2$, $AuCl_3 \cdot NaCl$, $NiCl_2$, $NiBr_2$, $NiSO_4$, $3ZrO_2 \cdot 2N_2O_5$, $CeBr_3$, $Ce_2(SO_4)_4$, $CuCl_2$.

Uebereinstimmung zwischen Diphtherie und Pseudodiphtherie findet man bei:

NaCl, $NaBrO_3$, Na_2SO_4, $Na_2S_2O_7$, Na_2TeO_4, $Na_4Fe(CN)_6$, NaCOOH, Na_2Co_3, $NaPO_3$, KBO_3, $K_3Fe(CN)_6$, K_2TeO_3, K_2TeO_4, $KHSO_3$, $K_2S_2O_7$, $K_2S_2O_8$, KHF_2, KCN, $(NH_4)_4$-$Fe(CN)_6$, $(NH_4)_3Fe(CN)_6$, $(NH_4)_2Cr_3O_{10}$, Amm. tartar., $LiJO_3$, $Li_2C_2O_4$, Li. citr., $CaCl_2$, $CaBr_2$, $Ca(ClO_3)_2$, $Ca(JO_3)_3$, $Ca(NO_3)_2$, $Ca_3Fe_2(CN)_{12}$, $MgBr_2$, $Mg(NO_3)_2$, $MgSO_4$, $BaCl_2$, $BaBr_2$, $Ba(ClO_3)_2$, $Ba(ClO_4)_2$, $Ba(NO_3)_2$, $Be(NO_3)_2$, $BeSO_4$, $Sr(ClO_3)_2$, $CoCl_2$, $Co(SCN)_2 \cdot 2\,NH_4SCN$, $MnCl_2$, $AgNO_3$, N_1Br_2, $FeCl_2$, $FeSO_4$, $FeNH_4(So_4)_2$, $Th(NO_3)_4$, $3\,ZrO_2 \cdot 2\,N_2O_5$, $CeCl_3$, $CeBr_3$, $Ce_2(So_4)_3$, $Cl_2(SO_4)_4$, $Ce(NO_3)_3$, Al_2Cl_6, $Al_2(SO_4)_3$, $Pb(NO_3)_2$, $CuCl_2$, $NbOF_3 \cdot 2$ KF.

Uebereinstimmung zwischen Typhus und Coli zeigen in den Hemmungswerten:

NaF, NaBr, $NaClO_3$, $NaNO_3$, Na_2CrO_4, Na_2SO_4, $Na_2S_2O_7$, Na_2TeO_3, Na_2TeO_4, $NaBF_4$, Na_2MoO_4, KF, KBr, KJ, KSCN, K_2CrO_4, $K_2Cr_2O_7$, KBO_3, K_2TeO_3, K_2TeO_4, $K_2S_2O_7$, KBF_4, KHF_2, KCN, NH_4F, NH_4Cl, NH_4J, NH_4NO_3, $(NH_4)_2Cr_3O_{10}$, NH_4JO_3, $NH_4JO_3 \cdot 2\,HJO_3$, $(NH_4)_6Mo_7O_{24}$, LiCl, LiJ, LiSCN, $CaCl_2$, $CaBr_2$, CaJ_2, $Ca(JO_3)_2$, $Ca(NO_3)_2$, $(CH_3COO)_2Ca$, $MgBr_2$, $Mg(ClO_3)_2$, $Mg(NO_3)_2$, $MgSO_4$, $BaCl_2$, $Sr(NO_3)_2$, $Co(SCN)_2$, $Co(ClO_3)_2$, CdJ_2, $Cd(ClO_3)_2$, $Cd(NO_3)_2$, $ZnBr_2$, ZnJ_2, $Zn(NO_3)_2$, $HgCl_2 \cdot 2\,NH_4Cl$, $AgNO_3$, $AuCl_3$, $AuCl_3 \cdot NaCl$, $PtCl_4$, $NiCl_2$, $Ni(NO_3)_2$, $FeCl_2$, $FeSO_4$, $Th(NO_3)_4$, $3\,ZrO_2 \cdot 2\,N_2O_5$, $CeCl_3$, $CeBr_3$, $Ce_2(SO_4)_4$, $Ce(NO_3)_3$, Al_2Cl_6, $Al_2(SO_4)_3$, $NbOF_3 \cdot 2$ KF, NaOH.

Zu dieser Aufstellung sei noch ergänzend bemerkt, daß nur ganz übereinstimmende Werte darin Aufnahme gefunden haben, daß aber zahlreiche einander genäherte Werte nicht berücksichtigt wurden, deren Einbeziehung noch stattlichere Reihen ergeben hätte. Natürlich müßten weitere noch eingehendere Untersuchungen an anderen Bakterienarten ergeben, inwieweit manche der hier beobachteten individuellen Eigentümlichkeiten der Giftresistenz ebenfalls auf Gruppenspezifität zurückzuführen wären.

Die schwierigste, momentan kaum zu beantwortende Frage wäre die nach der Ursache der Spezifität der Giftresistenz. Soweit es sich dabei um chemische Spezifität der Salze bzw. Ionen handelt,

kann man einen schwachen Trost darin finden, daß nicht nur das toxikologische Verhalten, sondern ebenso die meisten chemischen und physikalischen Eigenschaften der Elemente bzw. Ionen ihrer ursächlichen Aufklärung noch harren. Soweit aber die Ursache der Spezifität in den Bakterien selbst zu suchen ist, sind wir nicht besser daran — ja das Problem wird in dem Maße schwieriger, als an die Stelle einfacher Verbindungen hier das rätselhafte Protoplasma mit seiner art- und gattungsspezifischen Mannigfaltigkeit des Aufbaues tritt. Ich habe oben versucht, für die Sonderstellung des Pyocyaneum, Prodigiosum, des Paratyphus gegenüber manchen Metallsalzen eine hypothesische Erklärung zu geben, und glaube, daß vielleicht manche andere (besonders in den Resistenzreihen hervortretende) Spezifitätserscheinungen in der biochemischen Aktivität der Bakterienarten ihre Aufklärung finden könnten.

Im Vordergrund des Interesses steht natürlich die Gramspezifität der Giftresistenz. Die Versuche, dieselbe unserem Verständnis näher zu bringen, erweisen sich insofern als schwierig, als ja leider auch das Wesen der Gramdifferenzierung noch immer nicht endgültig klargestellt ist, das die natürliche Grundlage für solche Erklärungsversuche abgeben müßte. Als Grundtatsachen wären folgende Beobachtungen festzuhalten: die Grampositiven sind fast ausnahmslos durch Neutralsalze (im engeren physiologischen Sinne) nicht plasmolysierbar (A. Fischer, Vahle, Nicolle und Alilaire), sind also wahrscheinlich für dieselben permeabler als die Gramnegativen (Brudny, Verf.). Sie sind resistenter gegenüber der Wirkung von proteolytischen Fermenten sowie Laugen (de Waele, Kantorowicz, Kruse, Bürgers und Hösch, Verf.), sie sind nicht bakteriolytisch beeinflußbar (im Sinne des Pfeifferschen Phänomens) (Verf.). Die Ursache des verschiedenen Gramverhaltens wird teils in physikalischen, teils in chemischen Differenzen beider Bakteriengruppen vermutet, teils aber auf physikalische (kolloidchemische) Differenzen zurückgeführt, die in verschiedenem chemischen Aufbau ihren Grund haben. Chemischen Anschauungen huldigte Unna, der erste, der eine Theorie der Gramfärbung aufzustellen versucht hat; seine Ausführungen jedoch befassen sich fast ausschließlich mit der Erklärung des Färbeprozesses allein, nicht aber mit derjenigen der Substratdifferenzen in den Bakterien, die die Differenzierung bedingen. Grimme sowie A. Meyer nehmen eine „Gramsubstanz“ an, deren Lösungseigenschaften sie des genaueren beschreiben. Von neueren Autoren wäre als Anwalt der chemischen Theorie Reichert zu nennen, der in Anlehnung an Versuche von Tamura sowie an eigene als Substrat der Gramfestigkeit ein nach der Bakterienart variierendes Gemisch von Lipoiden annimmt. Er stimmt darin mit bereits früher von Guerbet, Mayer und Schaeffer geäußerten Ansichten überein, die ebenfalls die Lipoide als das „Gramsubstrat“ betrachten.

Die physikalische Richtung hat in verschiedenen Abtönungen mehrere Verteidiger gefunden. A. Fischer mutmaßte die Ursache der Gramfestigkeit in einer größeren Dichtigkeit des Bakterienleibes bei den Grampositiven, ebenso Kruse auf Grund der größeren Resistenz gegen Fermente und Laugen. Demgegenüber sei darauf hingewiesen, daß nach den Analysen von Nicolle und Alilaire der Wassergehalt der Positiven größer ist als derjenige der Negativen. Den Fischerschen Anschauungen schloß sich Nikitine an, dem wir interessante Versuche über die Gramfärbbarkeit verdanken. Physikalisch ist auch die Auffassung

von Brudny, der darauf hinweist, daß die Grampositiven nicht plasmolysierbar, also permeabler sind, als die Gramnegativen, und damit den Mechanismus der Färbung in Zusammenhang bringt. Ueber die Ursachen der verschiedenen Permeabilität hat Brudny sich nicht geäußert.

Andere Autoren vereinigen chemische und physikalische Erklärungsprinzipien. So Cedercreutz, der einen Gehalt an Fett, Stärke, Hemizellulose sowie Eiweißkörpern zur Voraussetzung der Gramfestigkeit macht, zugleich aber eine sehr dichte, „zusammengedrungene“ Struktur des Bakterienleibes. Aronson sucht im Fettgehalt der Grampositiven die Ursache der Gramfestigkeit, doch hat Verf. die Unhaltbarkeit seiner diesbezüglichen Ansichten dargetan. Verf., der in mehreren Arbeiten mit der Theorie der Gramfärbung sich zu befassen Gelegenheit hatte, führt die Gramfestigkeit auf größeren Gehalt des Protoplasmas — besonders aber des Ektoplasmas — an Lipoiden (Lipoproteiden?) und dadurch bedingte größere Permeabilität bei den Grampositiven zurück. Durch eine derartige Annahme, die in Versuchen von Guerbet, Mayer und Schaeffer, von Verf., Tamura, Reichert, Aronson u. a. ihre Stütze findet, wird einerseits der färberische Mechanismus genügend erklärt, indem die erhöhte Permeabilität eine stärkere Farbstoff- und Jodaufnahme gewährleistet, der größere Lipoidgehalt aber eine stärkere Bindung der resultierenden Jod-Farbstoffverbindung[1]). Ebenso können auf diese Weise die Differenzen der Plasmolysierbarkeit eine zwanglose Erklärung finden.

Wie lassen sich nun die oben mitgeteilten Erscheinungen der Gramspezifität mit diesen Tatsachen und Anschauungen am besten in Einklang bringen? Es muß zugestanden werden, daß die Annahme eines größeren Substanzreichtums (einer dichteren Struktur) bei den Grampositiven im Sinne der physikalischen Theorie die färberische Eigentümlichkeit der Gramfestigkeit ebenso wie die Resistenz gegen den Angriff von proteolytischen Fermenten und Laugen erklären könnte. Die größere Resistenz der Grampositiven gegenüber quellenden Agenzien, die größere Empfindlichkeit gegenüber entquellenden (fällenden) könnte man versuchen auf Grund der physikalischen Hypothese folgendermaßen zu erklären. Die substanzreicheren Grampositiven sind normalerweise in einem Zustand „physiologischer Entquellung“ (Kiß), daher auch bei ihnen die Quellung schwieriger erfolgt, die Entquellung leichter — die substanzärmeren Negativen sind schon „physiologisch gequollen“ — daher auch bei ihnen größere quellungs-, geringere Entquellungsempfindlichkeit. Man könnte eventuell auch versucht sein, die mangelnde Plasmolysierbarkeit der Positiven durch ihren Entquellungszustand zu erklären. Freilich hat diese Anschauung die Annahme einer beträchtlichen Differenz im Trockensubstanzgehalt zur Bedingung, eine Annahme, der die Analysen von Nicolle und Alilaire — die genauesten, über die wir bis jetzt verfügen — widersprechen.

Akzeptiert man dagegen die von Verf. stammende Hypothese über den Mechanismus der Gramfestigkeit, so wird man unschwer annehmen können, daß der größere Gehalt bzw. die besondere Konstitution der Lipoide einerseits die Permeabilitätsverhältnisse und damit die Plasmolysierbarkeit bedingt, anderseits aber eine größere Bindungskraft für

1) Daß Grampositive tatsächlich eine höhere Bindungskraft für basische Farbstoffe besitzen, konnte Verf. in noch nicht publizierten Versuchen im Sinne der physikalischen Theorie nachweisen.

Anilinfarbstoffe zur Folge hat. Beide Faktoren haben dann erstens die spezifische Färbbarkeit, zweitens aber die besondere Empfindlichkeit gegenüber Anilinfarbstoffen zur Folge. Um die besondere Resistenz gegenüber den quellenden Salzen bei den Positiven zu erklären, müßte man entweder annehmen, daß die Lipoide den Bakterien Schutz verleihen, indem sie die Quellung erschweren, oder daß sie die schädlichen Folgen derselben ausgleichen. Die spezifische Empfindlichkeit der Positiven gegenüber entquellenden Salzen verlangt zu ihrer Erklärung die Annahme einer besonderen Erleichterung der Fällung durch den höheren (oder besonders konstituierten?) Lipoidgehalt — entweder durch stärkere Adsorption und Bindung solcher Salze oder durch Erleichterung der Wasserabgabe. Für die Fällungsempfindlichkeit der Positiven könnte eventuell auch ihre größere Permeabilität zur Erklärung herangezogen werden, die, verbunden mit größerer Bindungsfähigkeit des Protoplasmas, den fällenden Salzen eine erhöhte Wirksamkeit gewährleisten würde. Jedenfalls aber wird man sich versucht fühlen, die größere Resistenz der Positiven gegenüber quellenden Salzen mit der Resistenz gegenüber proteolytischen Fermenten, Laugen und Komplementen in Zusammenhang zu bringen, die ja, in ihren ersten Stadien wenigstens, ebenfalls mit Hydratation verbunden sind.

Diese Erklärungsversuche zeigen bereits, mit wie großen Schwierigkeiten die Lösung toxikologischer Spezifitätsprobleme zu kämpfen hat. Als Trost und Entschuldigung zugleich mag höchstens die Ueberzeugung dienen, daß es bis jetzt nur in wenigen Fällen gelungen ist, die Tatsachen spezifischer Giftresistenz restlos zu erklären (z. B. die Giftigkeit des Cyans für höhere Tiere, diejenige der Oxalate für kernhaltige Zellen). Von nahe verwandten Fragen seien hier nur einige angeführt, die auch für uns nicht ohne Interesse sind. So findet Kiß für eine Reihe von Neutralsalzen, daß ungefähr dieselben Konzentrationen die Plasmolyse von Pflanzenzellen bewirken sowie die Rindererythrozyten intakt erhalten. Er deutet dies dahin, daß Pflanzenzellen normalerweise gequollen sind, Erythrozyten dagegen eine physiologische Entquellung aufweisen. Daher führt derselbe Salzzusatz in dem einen Falle zu einer Entquellung, im anderen hält er sie aufrecht. Der zweite Fall betrifft die Hämolyseresistenz verschiedener Erythrozytenarten. Rywosch hat die interessante Tatsache ermittelt, daß die Resistenzreihe derselben für Hypotonie ungefähr eine Umkehrung der Resistenzreihe für Saponin bildet. Port hat nun weiter darauf hingewiesen, daß ein Zusammenhang dieser Reihen mit dem Phosphorsäuregehalt der Blutkörperchen in dem Sinne besteht, daß, je phosphorsäurereicher die Blutkörperchen, desto resistenter gegen Hypotonie, desto empfindlicher gegenüber dem Saponin. Neuerdings haben Hoeber und Nast diese Feststellungen auf die Begünstigung der Saponinhämolyse durch Neutralsalze ausgedehnt und fanden ebenfalls eine Korrelation mit dem Phosphorsäuregehalt, was sie dadurch erklären, daß die Phosphate dem Blutkörperchenprotoplasma eine bestimmte spezifische Konsistenz und damit Quellungsresistenz verleihen. Noch interessanter für uns ist der in einer neueren Arbeit von Port geführte Nachweis, daß die Empfindlichkeitsskala verschiedener Erythrozytenarten für Sublimat ihrem Gehalt an Lipoiden parallel verläuft, so daß die lipoidreichsten Erythrozyten zugleich die $HgCl_2$-empfindlichsten sind. Hieran reiht sich die Beobachtung von Fühner, daß Tierarten aus verschiedenen Tierklassen um so empfindlicher sind gegenüber Heptylalkohol, je lipoid-

reicher ihr Zentralnervensystem, was er auf stärkere Anhäufung in lipoidreicherer Nervensubstanz zurückführt. Auch Vernon findet bei Froschlarven eine mit dem Alter variierende Empfindlichkeit für die narkotische Wirkung von Alkoholen und bringt sie in Zusammenhang mit Aenderungen des Lipoidgehalts des Nervensystems. Ebenso finden wir bei Lillie einen Hinweis darauf, daß verschiedene Objekte sich gegenüber toxischen und antitoxischen Agenzien verschieden verhalten, wahrscheinlich infolge der verschiedenen Mengenverhältnisse der Lipoide in ihrer Plasmahaut. Er ist geneigt, den Lipoiden die Rolle eines Schutzmittels für die anderen (Eiweiß-)Kolloide der Plasmahaut zuzusprechen, indem sie Aenderungen ihres Aggregatzustandes einschränken oder verhindern. Die Analogie mit der Erklärung der uns hier beschäftigenden Spezifitätserscheinungen ist offensichtlich — über noch ähnlichere Vorgänge werde ich in der folgenden (III.) Mitteilung zu berichten haben.

Wie aber auch das Problem der Gramfestigkeit und Gramspezifität durch weitere Forschungen gelöst werden mag, eins muß wiederholt und mit Nachdruck hervorgehoben werden, nämlich die Tatsache, daß die Gramdifferenzierung kein sozusagen zufälliges oder nebensächliches Merkmal ist, das uns nur eine willkommene diagnostische Handhabe bietet, sondern es offenbart sich augenscheinlich darin eine biologisch wichtige konstitutive Differenz der beiden Bakteriengruppen, die ihr biochemisches Verhalten weitgehend beeinflußt.

In engem Zusammenhang mit den Tatsachen der Gramspezifität sowie der Spezifität der Desinfektion überhaupt steht eine nicht unwichtige praktische Frage — diejenige nach einem Standardobjekt der Wertbestimmung der Desinfektionsmittel. Koch hat, obwohl er mit vorausahnendem Weitblick die Heranziehung verschiedener Bakterienarten zu dieser Prüfung befürwortete, Milzbrandsporen und Staphylokokken als Testobjekte eingeführt, die ersten als resistenteste Dauer — die zweiten als resistenteste vegetative Formen. Praktisch mag das ja zum Teil stimmen — doch ist diese Aufstellung von Maximalforderungen in manchen Fällen ungerecht, weil zu hoch gegriffen. Aus Angaben von Hammer und Feitter, Seydewitz, Paul und Prall, Anderes, Hehewert, Fermi, Stadler, Chick und Martin, Bechhold, Benians, Schreiber, sowie aus meinen eigenen (in dieser, der ersten, sowie der nachfolgenden Mitteilung) ist aber außerdem ersichtlich, daß verschiedene Bakterienarten gegenüber ein und demselben Desinfektionsmittel verschiedene Empfindlichkeit an den Tag legen, was natürlich den Wert von an nur einer Standardart gewonnenen Wertbemessungen fraglich erscheinen läßt. In England wird in den letzten Jahren die Wertbemessung meist nach der Methode von Rideal-Walker betrieben, die den Phenolwert als Maßstab und Typhusbazillen als Testobjekt verwendet. An diese Methode lehnt sich die amerikanische an, die von Anderson und Mc Clintic stammt. Die von der Lancet-Kommission vorgeschlagene Abänderung verwendet Coli als Testart, ebenso die Methode von Kendall und Eduards. Nun sind zwar, wie wir in der folgenden (III.) Mitteilung sehen werden, gerade beim Phenol die Resistenzverschiedenheiten diverser Bakterienarten recht gering — allenfalls noch bei seinen nächsten Verwandten (den Kresolen), so daß innerhalb dieser engen Grenzen diese Beurteilungsmethode als zulässig erscheinen könnte. Aber auch nur innerhalb dieser Grenzen, denn schon bei substituierten Phenolen sieht man vielfach

gramspezifische Differenzen auftreten, die die Vergleichbarkeit mit dem Phenol und die Verwendbarkeit von Typhus als Testart in Frage stellen. Um so weniger kann natürlich diese Methode bei anderen Desinfektionsmitteln mit ausgesprochener Gramspezifität Berechtigung haben. Die in Betracht kommenden Differenzen sind in manchen Fällen mäßig — in manchen jedoch extrem. Um an solchen extremen Fällen die Konsequenzen einer einseitigen Wertbemessung zu veranschaulichen, seien 2 Salze gewählt, die sich durch extreme Gramindices auszeichnen, und zwar Na_2CrO_4 (Gr.-I. = 125,3) und Na_3SbS_4 (Gr.-I. = 0,07). Durch Vergleich der Hemmungswerte für die 12 Testarten, indem jedesmal der Chromatwert als Einheit gesetzt wird, erfahren wir, wie fundamental verschieden die Wertbemessung des Sulfantimoniats bei der Wahl verschiedener Bakterienarten ausfallen würde. Als zweites Beispiel führe ich den Vergleich des K_2CrO_4 (Gr.-I. = 629,0) mit dem $NaPO_3$ (Gr.-I. > 0,03) an.

Testart	$\frac{Na_3SbS_4}{Na_2CrO_4}$	$\frac{NaPO_3}{K_2CrO_4}$
B. anthracis	30,00	2,04
Sarc. tetragena	5,71	2,55
M. pyogenes	550,00	5,10
M. candicans	562,50	5,10
Cor. diphth.	4,16	2,55
Cor. pseudodiphth.	4,16	0,06
B. typhi	0,18	0,00013
B. coli	0,07	0,00008
B. pneumoniae	0,38	0,00013
B. pyocyaneum	0,24	0,00025
B. vulgare	0,05	0,00010
V. cholerae	0,12	0,00025

Die angeführten Werte bezeichnen, wievielmal das im Zähler angeführte Salz toxischer ist, als das im Nenner genannte. Würde man die Staphylokokken als Testart benützen, so wäre das Sulfantimoniat 562mal toxischer als das Chromat, bei Wahl des Proteus zur Testart aber 20mal weniger toxisch. Die erste Wertbemessung ist also 11250mal höher als die zweite. Ebensolche Diskrepanzen im zweiten Beispiel: bei Staphylokokken wäre das Metaphosphat 5mal toxischer, als das Chromat, bei Coli 125000mal weniger toxisch — die erste Wertbemessung also 63750-mal höher als die zweite. In den angeführten Beispielen, besonders aber im ersten, kommen außer den beträchtlichen gramspezifischen Differenzen auch noch recht ansehnliche individuelle Differenzen innerhalb der Positiven und Negativen zur Geltung. Dieselben können in bestimmten Fällen für eine vergleichende Wertbemessung große Bedeutung erlangen. So hat Schreiber auf Grund besonderer Erwägungen das Pyocyaneum als Testart für alle Phenole und Theeröle enthaltenden Desinfektionsmittel vorgeschlagen. Würde man diese Wertbemessungsart auf andere Desinfektionsmittel ausdehnen, so könnte bei den Quecksilber-, Cadmium-, Zink- und Goldsalzen die besondere Resistenz dieser Testart zu einer Unterschätzung derselben führen.

Um zusammenzufassen, muß also die Forderung aufgestellt werden, die Wertbemessung von Desinfektionsmitteln nicht an einer einzigen willkürlich gewählten Testart vorzunehmen, sondern dieselbe nach Möglichkeit auf eine kleinere oder größere Reihe von Testarten auszudehnen,

wozu zweckmäßigerweise Repräsentanten verschiedener Bakteriengruppen gewählt werden müßten. Es soll natürlich der größere Müheaufwand, der damit verbunden ist, durchaus nicht in Abrede gestellt werden, das Bild aber, das man von der Wirkungsart eines Desinfektionsmittels auf diese Weise erlangen würde, wäre sicherlich ein zutreffenderes und würde zweifellos die darauf verwandte Arbeit lohnen. Sowohl für praktische als auch für theoretische Zwecke wäre ferner die Ausdehnung solcher Untersuchungen auf manche hier vorderhand unberücksichtigte Gruppen sehr erwünscht, um nur die Aktinomyceten und die Säurefesten zu nennen, bei denen sicherlich besondere und recht interessante Verhältnisse obwalten müssen [z. B. die Formaldehydresistenz der letzteren (Spengler)]. Auch wären vergleichende Untersuchungen an den nächsten Verwandten der Bakterien, den Hypho- und Blastomyceten (wozu erste Anläufe in den Untersuchungen von Fermi und Kiß vorliegen) sehr erwünscht. Derartige Forschungen könnten nämlich wichtige Beiträge zur Erforschung des Spezifitätsproblems liefern, wenn es ihnen gelänge, Zusammenhänge zwischen Variationen der Giftresistenz und bekannten biochemischen Konstitutionsdifferenzen zu ermitteln.

Eine weitere bedeutungsvolle praktische Frage, die mit dem Spezifitätsproblem zusammenhängt, ist diejenige der Chemotherapie. Diese Frage ist bekanntlich sehr kompliziert, und damit erklärt es sich, daß die ersten grundlegenden Bestrebungen in dieser Richtung, diejenigen von Ehrlich, Morgenroth u. a. einen vorwiegend empirischen Charakter trugen, indem man unter Variation der chemischen Konstitution nach Substanzen suchte, die sich im Tierexperiment bewährten. Erst in letzter Zeit ist versucht worden, durch Versuche in vitro die chemotherapeutischen Erfolge eingehender zu analysieren (Bechhold und Ehrlich, Wright, Roos, Luksch, Neufeld und Schiemann, Verf., Schiemann und Ishiwara, Morgenroth und Bumke, Bechhold). Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen ungefähr folgendes Bild: Ein chemotherapeutisch wirksamer Stoff muß nicht unbedingt auch in vitro die betreffenden Krankheitserreger beeinflussen — seine Wirksamkeit kann eventuell lediglich auf der Aktivierung oder Stimulation von Abwehrvorgängen beruhen, oder es kann aus dem in vitro unwirksamen Stoff erst unter der Einwirkung des tierischen Organismus das Erregergift entstehen (z. B. Atoxyl bei Trypanosomiasen). Umgekehrt ist auch lange nicht jeder in vitro für einen Infektionserreger giftige Stoff ein wirksames Chemotherapeutikum der betreffenden Infektion. Es müssen vielmehr sehr komplizierte, vielfach noch wenig bekannte Faktoren zusammentreffen, damit dieser seltene Fall eintritt. Auf den wichtigsten — die Bindung des Giftes an die Säfte und Zellen des infizierten zu rettenden Organismus — hat Ehrlich und seine Schule in verdienstvoller Weise hingewiesen; die Folge davon kann entweder die Entgiftung für den Infektionserreger sein (Bechhold und Ehrlich) oder aber die Vergiftung des infizierten Organismus — oder beides zugleich. Wenn demnach die Feststellung der Wirksamkeit in vitro keine genügende Handhabe beim Aufsuchen chemotherapeutischer Substanzen sein kann, und wenn selbst ihr Fehlen einen Erfolg in vitro nicht ausschließt, so wird es trotzdem von Interesse sein, zu sehen, daß viele therapeutisch als wirksam befundene Substanzen schon in vitro eine gewisse Spezifität der Wirkung, vor allem Gramspezifität, aufweisen. So verschiedene Farbstoffe (Parafuchsin, Akridinfarbstoffe), Brechweinstein, so vor allem

die bewährtesten Chemotherapeutika bakterieller Infektionen — Salvarsan und Aethylhydrokupreïn (Optochin). In der vorhergehenden Mitteilung ist von Verf. darauf hingewiesen worden, daß das Dioxydiamidoarsenbenzol ähnlich den Anilinfarbstoffen Grampositive stärker beeinflußt und daß es ausschließlich Infektionen mit grampositiven Erregern sind (die Spirochäten ausgeschlossen), bei denen bis jetzt mehr oder minder deutliche therapeutische Erfolge erzielt werden konnten (Milzbrand, Schweinerotlauf, Eitererreger). Auch das Aethylhydrokupreïn weist Farbstofftypus auf (siehe folgende Mitteilung), und hier ist es wieder ein grampositiver Erreger, der im infizierten Organismus sich als beeinflußbar erweist. Natürlich wird man nach dem Gesagten nicht erwarten können, daß alle grampositiven Erreger, die in vitro sich als besonders empfindlich erweisen, auch in vivo unterliegen müssen — es ist vielleicht kein Zufall, daß es die kurzlebigen, auch sonst sehr empfindlichen Pneumokokken sind, bei denen dem Aethylhydrokupreïn ein Erfolg beschieden ist, daß also gewissermaßen noch außer der Gramspezifität eine weitere biologisch-chemotherapeutische Auslese im Sinne der Strenuität Platz greift. Vielleicht wird es weiterhin unter Berücksichtigung in vitro feststellbarer Spezifität gelingen, noch weitere bei bakteriellen Infektionen chemotherapeutisch wirksame Stoffe ausfindig zu machen bzw. diesen Gesichtspunkt zur Erklärung ihres Wirkungsmechanismus mitheranzuziehen.

Was die Verwendung der spezifischen Entwickelungshemmung zu Zwecken der elektiven Züchtung bzw. Anreicherung anbelangt, wäre darüber das bereits in der ersten Mitteilung Gesagte zu wiederholen. Es sind demnach alle diese Methoden mit Vorsicht zu handhaben, da meist nicht nur die Konkurrenzkeime Schaden leiden, deren Ausschaltung beabsichtigt wird, sondern auch diejenigen mehr oder weniger gehemmt werden, deren Züchtung oder Anreicherung angestrebt wird. Man wird sich natürlich meist an Stoffe halten, die einen ausgesprochenen Farbstoff- oder inversen Charakter aufweisen, oder aber an solche, bei denen starke individuelle Spezifität einzelner Bakterienarten festgestellt wurde. Ueber die Auswahl unter den vielen Stoffen, die unsere Uebersicht uns darbietet, entscheiden natürlich die besonderen Umstände und der spezielle Zweck der Elektivzüchtung. Von diesem Standpunkt wird man z. B. die Verwendung von NaSCN in dem Elektivnährboden von Rankin zur Züchtung von Diphtheriebazillen kaum gutheißen können, da die letzteren meist mit Kokken und sporentragenden Bazillen vergesellschaftet wachsen, gegen die die Gramspezifität des Rhodanids nichts ausrichten kann.

Endlich möchte ich noch bemerken, daß der weitere Ausbau der hier vorliegenden Untersuchungen, besonders aber die Ausdehnung derselben auf verwandte Arten bzw. Varietäten und Stämme derselben Art vielleicht in Zukunft erlauben wird, die spezifische Giftresistenz mancher Arten oder Gattungen als Art- bzw. Gattungskennzeichen zu verwerten. Die Tatsache, daß eine Giftfestigung möglich ist, also eine Steigerung dieser Resistenz, tut dieser Möglichkeit keinen Abbruch, da ja auch andere differentialdiagnostisch verwertbare Merkmale mehr oder minder variabel sein können und in der Natur die Gelegenheit zu spezifischer Giftfestigung nur ausnahmsweise gegeben ist.

Endlich möchte ich noch eine Reihe von Einzelbeobachtungen nicht unerwähnt lassen, die gelegentlich der Hemmungsversuche an den einzelnen Bakterienarten gemacht wurden. Aehnlich wie bei den Farbstoff-

versuchen (s. I. Mitt. S. 454) wurden vielfach in den Aussaaten neben normal großen Einzelkolonien auch Zwergformen beobachtet, wie sie von Penfold auf Natriummonochlorazetat-Agar beim B. coli beschrieben wurden. In weitaus den meisten Fällen handelt es sich dabei um vorübergehende Modifikationen, die, auf gewöhnlichen Agar zurückgebracht, in der nächsten oder übernächsten Generation verschwinden. Besonders auffallend waren die Differenzen beim Coli auf Agar mit K_2CrO_4 $^1/_{5000}$ und $^1/_{10000}$. Beim Pyocyaneum wurden oft Modifikationen der Farbstoffproduktion festgestellt, und zwar am öftesten Beeinträchtigung derselben, in manchen Fällen jedoch eine Steigerung als Ausdruck einer Stimulation durch kleine Giftdosen. Beim B. vulgare wurde oft das charakteristische Ausschwärmen über die ganze Agarfläche vermißt, diese Veränderung erwies sich jedoch immer als leicht reversible Modifikation, was auf eine große Stabilität dieses Merkmals hindeutet. Vielfach wurde auch bei stärkerer Hemmung bei verschiedenen Bakterienarten die Beobachtung gemacht, daß das spärliche Bakterienwachstum nur an den Rändern des Agarbelags erfolgte, während die Mitte frei blieb. Bei quellenden Substanzen könnte man vielleicht daran denken, daß das gerade dort auftretende Eintrocknen der dünnen Agarschicht der Quellung der Bakterien entgegenwirkt und ihre Vermehrung ermöglicht. Manche Bakterienarten bewirken am salzhaltigen Agar gewisse augenfällige Veränderungen — besonders häufig findet man dieselben beim B. vulgare (Proteus), auf dessen ausgeprägtes Reduktionsvermögen sie wohl meist zurückzuführen sind. So wird Agar mit 25 Proz. $Na_2S_2O_3$, ursprünglich weißlich-trüb, deutlich aufgehellt, ebenso $Th(NO_3)_4$-Agar, Agar mit $Co(NH_4)_3(CSN)_6$ rötlichorange gefärbt, der blaugrüne $Na_4Fe(CN)_6$-Agar wird gelblich verfärbt und flockig. Agar mit 1 Proz. bzw. 2 Proz. MgJ_2 wird durch Proteus orangerötlich (durch Cholera bräunlichrot) gefärbt. Der schwach getrübte Agar mit 8 Proz. Magnesiumcitrat wird durch Proteus (und durch Pyocyaneum) stark getrübt, der gelbliche Agar mit Natriumnitroprussid wird durch beide Bakterienarten rötlich. Am öftesten sieht man beim Proteus eine Gelb- bis Braunfärbung des Salzagars, so bei Zusatz von LiJ, $LiJO_3$, $NaJO_3$, KJO_3, KJO_4, RbJ, NH_4JO_3, $NH_4JO_3 \cdot 2\,HJO_3$, $(NH_4)_4Fe(C)N_6$, Na_3AsO_3, $NaNO_2$, $KHSO_3$, K_2SO_4, K_3AsO_3, CaJ_2, $Ca(JO_3)_2$, $Ba_4Fe_2(CN)_{12}$, $MnCl_2$, $MnSO_4$, HgJ_2, $Hg(CN)_2$, CoJ_2, $Co(ClO_3)_2$, $Co(NO_3)_2$, $CoSO_4$, $CuCl_2$, $CuSO_4$, $NiSO_4$, $BiBr_3$, BiJ_3, $PbCl_2$, $Pb(NO_3)_2$, UO_2Br_2, Uranylazetat, $FeCl_2$, $FeBr_2$, Fe_2Cl_6, $FeSO_4$, $FeNH_4(SO_4)_2 + 12$ aq., TlCl, $TlNO_3$, $TiCl_4$, $Zr(NO_3)_4$, $AuCl_3 \cdot NaCl$, $PdCl_4 \cdot 2\,NH_4Cl$, $CeCl_3$, $ErCl_3$, $Y(NO_3)_3$. Eine genauere Aufklärung der dabei in Betracht kommenden chemischen Umsetzungen war vorläufig nicht durchführbar, würde aber vielleicht manchen interessanten Aufschluß zutage fördern.

Bei Sarcina tetragena sowie beim Friedländer wurde vielfach auf salzhaltigem Agar statt des normalen schleimigen Wachstums ein flacher, mehr oder weniger trockener Belag beobachtet. Auch diese Abweichungen erwiesen sich meist als reversible Modifikationen.

Literaturangaben.

Zu diesem Punkt kann ich mich ganz kurz fassen. Es sind zwar mit recht vielen der hier behandelten Stoffe unzählige Hemmungs- und Desinfektionsversuche angestellt worden, dieselben waren jedoch meist

einerseits an relativ wenigen Stoffen zugleich ausgeführt worden, anderseits meist an einer einzigen (nicht immer der gleichen) Bakterienart ausgeführt worden. Wenn man noch dazu die stark variierenden Versuchsbedingungen bedenkt, erscheint die Vergleichbarkeit des großen auf diese Weise gesammelten Tatsachenmaterials als recht problematisch und damit auch eine Heranziehung desselben bei unserer Fragestellung als unzulässig. Man überzeugt sich davon am besten, wenn man in den Standardwerken der Desinfektionslehre (Gottschlich, Graßberger, Croner, Bürgi) eine Uebersicht der bisherigen Erfahrungen auf diesem Gebiet vornimmt oder etwa die Abhandlung von Bokorny zu Rate zieht. Fermi hat die Entwickelungshemmung von 43 Bakterien-, 5 Hefe- und 11 Hyphomycetenarten durch 40 verschiedene Antiseptika untersucht, wobei freilich die befolgte Untersuchungsmethode an Zuverlässigkeit manches zu wünschen übrig läßt. Der Versuchsplan ist anerkennenswert wegen der Heranziehung der verschiedenen Bakterienarten, vor allem aber der Schimmel- und Sproßpilze, dagegen sind die Antiseptika ziemlich wahllos aneinandergereiht, so daß zur Beantwortung unserer ersten Frage (Zusammenhang von Toxizität und Konstitution) die Resultate nicht viel beitragen können. Groß angelegt und vom Geist der modernen physikalisch-chemischen Lehren getragen sind die Untersuchungen von Kiß, auf die schon oben vielfach hingewiesen wurde in Anbetracht der zahlreichen Berührungspunkte, die sie mit den meinigen aufweisen. Sie betreffen die Gärungshemmung sowie die Entwickelungshemmung von Coli und von Luftbakterien durch verschiedene Salze. Die Zurückführung der Salzwirkungen auf additive Ionenwirkungen, der Hinweis auf den Zusammenhang mit dem periodischen System, das Hervorheben kolloidchemischer Gesichtspunkte sowie der Vergleich der an verschiedenartigen Objekten gewonnenen Ergebnisse müssen zweifellos Kiß zum Verdienst angerechnet werden, wenn auch im Detail manche Diskrepanz zu verzeichnen wäre.

Was das zweite hier behandelte Hauptproblem — dasjenige der Spezifizität der Giftwirkung — betrifft, so ist angesichts der Neuheit der Fragestellung mit Ausnahme der bei den Farbstoffen bereits angeführten Angaben in der Literatur nichts Einschlägiges zu finden. Bei genauer Nachforschung jedoch lassen sich hier und da verstreute Befunde nachweisen, die unsere Resultate bestätigen. So finden wir bei Fermi folgende Angaben: „Die widerstandsfähigsten von allen 59 Mikroorganismenarten waren das Bact. prodigiosum und das Bact. pyocyaneum.“ Inbesondere finden wir die besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber Quecksilbersalzen beim Pyocyaneum, Fluorescens, Prodigiosum bestätigt. Sodann sagt Fermi: „Die Empfindlichkeitsskala der verschiedenen Mikroorganismenarten war nicht stets dieselbe, sondern wechselte sehr oft mit den verschiedenen Antisepticis und zwar derart, daß eine Art, eine Familie und eine Klasse von Mikroorganismen einmal widerstandsfähiger, ein andermal empfindlicher war als eine andere, je nach dem Antiseptikum... Keine Beziehungen haben sich ergeben zwischen der Empfindlichkeit gegen chemische Stoffe und anderen biologischen Eigenschaften der Mikroorganismen, wie Pathogenität, Verflüssigungsvermögen und Pigmentbildung.“ Wie wir sehen, ist die Tatsache der Gramspezifität Fermi entgangen. Auch Kiß hat den Zusammenhang zwischen Gram-Verhalten und Giftresistenz übersehen, wenngleich manche seiner Beobachtungen als Bestätigung der oben mit-

geteilten gelten können. So sagt er (S. 149): „Die Konzentration der Salze, bei welcher das Wachstum des Bact. coli in Bouillon gehemmt wird, ist bedeutend niedriger, als die, bei welcher sich die Bakterien der Luft nicht entwickeln können". Nun hat er aber unter den letzteren meist kokken- und sporentragende Bazillen gefunden. Folgende Zusammenstellung der diesbezüglichen Ergebnisse von Kiß illustriert am besten das Gesagte (von mir zusammengestellt). Sie bringt in Molar-Konzentrationen die Hemmungswerte für „starke Entwickelungshemmung" (aber nicht vollständige). Die Uebereinstimmung mit meinen Resultaten ist ziemlich weitgehend, nur beim $SrCl_2$ und $BaCl_2$ weichen meine

	Luftbakterien	B. coli
NaCl	3,0—4,0	1,5
KCl	3,0 4,0	1,5
NaBr	2,0—3,0	0,5
KBr	2,0—3,0	0,5
NaJ	1.0—2,0	0,25
KJ	1,0—2,0	0,25
$NaClO_3$	2,0—3,0	0,5
$NaNO_3$	3,0—4,0	0,5
KNO_3	3,0—4,0	0,5
LiCl	3,0—4,0	1,0
$MgCl_2$	1,0—2,0	0,25
$CaCl_2$	1,0—2,0	0,25
$SrCl_2$	1,0—2,0	0,25
$BaCl_2$	1,0—2,0	0,25

Hemmungswerte beträchtlich ab für die Kokken, und habe ich keinen inversen Charakter feststellen können. Als weitere Bestätigung der gramspezifischen Differenzen der Salzwirkung möchte ich endlich auch die Tatsache anführen, daß Chemo-(Osmo-?)morphosen auf stark salzhaltigen Nährböden meistens bei gramnegativen Arten beobachtet werden, die quellenden Salzwirkungen leichter zugänglich sind. Auch Peterssons Angaben über Entwickelungshemmung verschiedener Bakterienarten durch NaCl lassen eine höhere Resistenz der Grampositiven herauslesen. Lewandowsky fand, daß in stark NaCl-haltigen Nährböden aus Erde, Kuhkot sowie Kraut nur Kokken und Kartoffelbazillen wachsen, sowie daß impermeable Bakterienarten (also gramnegative!) gegen NaCl empfindlicher sind als permeable (grampositive!), also wieder eine Uebereinstimmung mit den oben mitgeteilten Befunden.

Schlußsätze.

1) Angesichts des progressiven Charakters der Giftwirkung kann die Entwickelungshemmung als im Werden begriffene Abtötung betrachtet werden und unter Umständen einen Maßstab der Giftwirkung abgeben.

2) Im Verlauf der Giftwirkung zeigen die Hemmungswerte eine abnehmende, die Abtötungswerte eine zunehmende Tendenz, wodurch beide allmählich einander sich nähern, bzw. ineinander übergehen.

3) Bei herabgesetzter Nahrungszufuhr wird die Giftwirkung gesteigert, einerseits infolge Mitwirkens von Hungervorgängen, anderseits infolge herabgesetzter Bindung des Giftes an Nährbodenbestandteile. In manchen Fällen (Hg-Salze u. a.) kann diese letztere durch gemeinsames Erhitzen des Giftes mit dem Nährboden gesteigert werden.

4) Mit der Anzahl der an der Entwickelung zu hemmenden Keime steigt der Hemmungswert — aber nicht streng proportional.

5) Die Toxizität der Salze kann mit Vorteil als additive Funktion der sie zusammensetzenden Ionen betrachtet werden, wenngleich reine Molekularwirkungen dabei nicht auszuschließen sind.

6) Die Toxizitätsreihen der bekannteren Anionen lauten für verschiedene Kationen:

a) $SO_4 < Tart < Ac < Cl < ClO_3 < Br < NO_3 < Citr < Ox < Form < SCN < ClO_4 < BrO_3 < J < Benz < PO_4 < F < Sal < JO_3$ (Na)
b) $Tart < NO_3 < Cl < Br < Ac < Citr < Ox < BrO_3 < J <, SCN < F < Sal < CN < JO_3 < JO_4$ (K)
c) $Tart < Cl < Br < Ox < NO_3 < ClO_4 < SCN < J < F < JO_3$ (NH_4)
d) $SO_4 < Cl < Br < NO_3 < ClO_3 < Citr < SCN < Ox < J < JO_3$ (Li)
e) $SO_4 < Cl < Br < NO_3 < ClO_3 < J$ (Mg)
f) $Cl < Ac < Br < ClO_3 < NO_3 < J < SCN < JO_3$ (Ca)
g) $Br < Cl, ClO_3 < NO_3 < J$ (Sr)
h) $Cl < NO_3 < Br < ClO_3 < ClO_4 < J < SCN$ (Ba)
i) $SO_4 < NO_3 < Cl < ClO_3 < Br < J$ (Zn)
k) $SO_4 < Cl < NO_3 < ClO_3 < J < Br$ (Cd)
l) $F < NO_3 < J < SCN < Br < SO_4 < Cl < ClO_3$ (Co)

7) Die approximative, auf statistischem Wege gewonnene Durchschnittsskala der Anionentoxizität (ohne Rücksicht auf das gekoppelte Kation) lautet:

$$SO_4 < S_2O_3 < Tart < H_2PO_2 < MoO_4 < Cl < Br, NO_3 < SO_3 < Fe(CN)_6'''' < Ac < ClO_3 < Citr < HPO_3 < Ox < Form < SCN < ClO_4 < BrO_3 < J < H_2PO_4 < Benz < Nitropr < HAsO_4 < CrO_4 < P_2O_7 < NO_2 < F < BF_4 < HF_2 < BO_3 < B_4O_7 < Fe(CN)_6''' < Sal < HSeO_3 < JO_3 < S_2O_8 < S_2O_7 < TeO_4 < SbS_4 < OsO_4 < JO_4 < Cr_2O_7 < TeO_3.$$

8) Die Halogene erscheinen meist in der Reihe:

$$Cl < Br < J, SCN < F.$$

Ihre Sauerstoffsalze sind toxischer, als die gewöhnlichen, die höher sauerstoffhaltigen toxischer als die sauerstoffärmeren — die Anordnung bleibt dieselbe wie bei den gewöhnlichen Halogensalzen. Wir haben also:

$$Cl < ClO_3 < ClO_4 \qquad Br < BrO_3 \qquad J < JO_3 < JO_4$$
$$ClO_3 < BrO_3 < JO_3$$

9) An der Spitze der Reihe finden wir zumeist sauerstoffreiche bzw. stark oxydierende Salze.

10) Der Vergleich der Toxizitätsreihen mit den sonst bekannten physiologischen und kolloidchemischen Anionenreihen legt folgenden Erklärungsversuch nahe: Die normalen Lebensfunktionen der Bakterien sind an einen für jede Art bestimmten Quellungszustand der Protoplasmakolloide gebunden, jede Abweichung davon, sowohl im Sinne einer Quellung, als auch in dem einer Entquellung, kann eine Störung dieser Funktionen bzw. den Tod der Bakterien herbeiführen. Deshalb sind die Salze um so toxischer, je stärker quellend, aber auch, je stärker fällend sie auf die Bakterien wirken.

11) Die Toxizitätsreihen der bekannteren Kationen lauten für verschiedene Anionen:

a) Na < K < NH_4 < Li < Mg < Ca < Sr < Ba < Mn < Ce < Th < $Fe^{\cdot\cdot}$ < Cr < $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ < Zn < Ti < Al < Be < Cu < Ni < Pb < Cd < Tl < $Co^{\cdot\cdot}$ < Au < Pt < Hg (Cl)
b) Na < K < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Ce < $Fe^{\cdot\cdot}$ < Uo_2 < Zn < Ni < Co < Tl < Cd < Hg (Br)
c) Na < K < Mg < NH_4 < Li < Sr < Ba < Ca < Al < Zn < Co < Cd < Hg (J)
d) Na < K < NH_4 < Ca < Ba (SCN)
e) NH_4·Na < Rb < K < Co (F)
f) Na < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Zn < Cd < Co (ClO_3)
g) Na < Li < Ba (ClO_4)
h) Na < K (BrO_3)
i) Li < K, NH_4 < Na < Ca (JO_3)
k) K < Na < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Th < Y < Nd < Pb < Tl < Be < Ce < Zr < Ni < Co < Cd < Ag (NO_3)
l) Mg < Na < Li < Mn < $Fe^{\cdot\cdot}$ < Be < Al < Zn < Cd < Cu < Co (SO_4)
m) Na < K < Ca < Ba < NH_4 ($Fe(CN)_6^{\cdot\cdot\cdot}$)
n) Ca < K < Ba < NH_4 ($Fe(CN)_6^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$)
o) NH_4 < K < Na < Li (Ox)
p) Na < K < Li < NH_4 (Citr)

12) Die kombinierte approximative Durchschnittsskala der Kationentoxizität (ohne Rücksicht auf das gekoppelte Anion) lautet:

Na < K < NH_4 < Li < Mg < Sr < Ca < Ba < Mn < Ce < Th < $Fe^{\cdot\cdot}$ < Y < Cr < UO_2 < Zn < $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ < Ti < Be < Al < Nd < Pb < Cu < Tl < Zr < Ni < Cd < Co < Au < Pt < Hg < Ag.

13) Die Alkalikationen sind atoxischer, als die Erdalkalikationen, diese, als die übrigen Kationen, unter denen die Schwermetallsalze in der Toxizität vorangehen. Das Li nähert sich dem Mg, das Be dem Al ebenso wie bezüglich anderer Eigenschaften.

14) Die Toxizität der Salze scheint eine additive Funktion der kolloidchemischen Wirksamkeit ihrer Ionen zu sein, doch sind auch reine Molekularwirkungen (Plasmolyse) nicht auszuschließen. Wahrscheinlich kommen den Kationen verschieden abgestufte fällende, den Anionen quellende (ob nur?) Eigenschaften zu — ihre Grundlage dürfte vielleicht in der Art und Quantität der von den Ionen getragenen elektrischen Ladungen zu suchen sein, sowie in der verschiedenen Leichtigkeit, mit der diese Ladungen abgegeben werden können. Die Abspaltungsmöglichkeit der toxischen Ionen scheint bei komplexen Salzen die Toxizität zu beeinflussen, dagegen scheint bei einfachen Salzen dem Dissoziationsgrad (für die Entwickelungshemmung) keine besondere Bedeutung zuzukommen. Hydrolytische Abspaltung von $H^{\cdot}$- oder OH'-Ionen kann die Toxizität steigern — oxydativ wirkende Salze zeigen meist beträchtliche Toxizität.

15) Die toxische Wirkung der Salze auf Bakterien weist doppelte Spezifität, und zwar seitens der Salze, die hochgradige Differenzen der Toxizität ein und demselben Bakterium gegenüber entfalten, anderseits seitens der verschiedenen Bakterienarten, die von ein und demselben Salz in sehr verschiedenem Grade beeinflußt werden können. Es kann sich hierbei entweder um Gramspezifität oder um Gruppen-, Art- bzw. Stammesspezifität handeln.

16) Als Maßstab der Gramspezifität kann einerseits der „Gramindex“ (Quotient des positiven Hemmungswertes durch den negativen), anderseits der „Spannungsindex“ (Quotient des größten Hemmungswertes durch den geringsten) gelten. Salze, die Grampositive stärker beeinflussen, als Gramnegative, werden als dem „Farbstofftypus“ angehörig bezeichnet, solche, die Gramnegative stärker vergiften, als dem „inversen Typus“ angehörig.

17) Im allgemeinen bedingen bei Alkalikationen und beim Mg quellungsbegünstigende Anionen eine Verschiebung zum inversen Typus hin, fällungsbefördernde eine solche zum Farbstofftypus hin. Bei den Erdalkalikationen (mit Ausnahme des Mg) erfährt die Anionenreihe (in Uebereinstimmung mit kolloidchemischen Beobachtungen) eine Umkehrung. Alle untersuchten Zn-, Cd- und Hg-Salze zeigen Farbstofftypus, ebenso Au- und fast alle Fe- und Co-Salze. Fluoride, Oxalate und Citrate. Invers sind alle untersuchten Bromate, Jodate, Perchlorate.

18) Verschiedene Ionen wirken in verschiedenem Grade gramspezifizierend — ihr additives Zusammenwirken bestimmt den resultierenden Charakter der Salze. Die Anionenreihe der Beeinflussung der Gramspezifität lautet ungefähr:

$$< PO_3 - SbS_4 - P_2O_7 - H_2AsO_4 - HSeO_3 - B_4O_7 - \mathrm{Ox} - \mathrm{Citr} - \text{Phospho.-Wolfr.}$$
$$HF_2 - OsO_4 - S_2O_8 - HSO_3 - F - HAO_4 \quad SO_3 - As_2O_4 - S_2O_7 - BF_4 - Fe(CN)_6'''$$
$$- WO_4 - JO_4 - CN - HPO_4 - As_2O_4 - \mathrm{Sal} - S_2O_3 - CO_3 - SO_4 - TeO_3 - N_3 - HPO_3$$
$$- \mathrm{Tart} - Cl - H_2PO_2 - CNO - Fe(CN)_6'''' - MoO_4 - \mathrm{Form} - \mathrm{Nitropr} - NO_2 - ClO_3$$
$$- JO_3 - Br - BrO_3 - Ac - TeO_4 - J - CNS - NO_3 - ClO_4 - \mathrm{Benz} - Cr_2O_7 - CrO_4 <$$

wobei folgende Teilrelationen hervorzuheben sind:

$$\mathrm{Ox} < \mathrm{Citr} < F < \mathrm{Tart} < Cl < ClO_3 < Br < Ac < J < SCN < NO_8 < \mathrm{Benz}$$
$$Cl < ClO_3 < ClO^4 \qquad Br < BrO_3 \qquad JO_4 < JO_3 < J$$
$$TeO_3 < TeO^4 \qquad Cr_2O_7 < CrO_4 \qquad S_2O_8 < S_2O_7 < S_2O_3$$

19) Die approximative Kationenreihe der Beeinflussung der Gramspezifität lautet:

$$< Cd - Hg - Zu - Au - Y - Co - (Y) - Mn - Ce - (Hg) - Fe^{\cdots} - Be - Al -$$
$$Fe^{\cdot\cdot} - Ni - Zr - Th - Cu - Pb - Nd - UO_2 - Ag - Ba - Pd - Ti - Pt - Sr - Tl$$
$$- Cr - NH_4 - Ca - K - Li - Mg - Na <$$

Anklänge an die Reihe der Zersetzungsspannungen sind unwerkennbar.

20) Im allgemeinen sowohl als bei den einzelnen Ionen sind Farbstoffsalze toxischer als inverse Salze.

21) Je größer (nach beiden Seiten hin) der Gramindex, desto unverhältnismäßig größer pflegt der Spannungsindex zu sein.

22) Für alle Salze ohne Unterschied des Charakters gilt folgende Resistenzreihe der Testarten (Strenuitätsskala):

$$\frac{\mathrm{St} > \mathrm{Ca} > \mathrm{Ps} > \mathrm{Te} > \quad > \mathrm{A} > \quad > \mathrm{D} >}{> \mathrm{Pr} > \quad > \mathrm{Co} > \quad > \mathrm{Ty} > \mathrm{Py} | > \mathrm{Pn} > \mathrm{Ch}}$$

Für die inserven Salze gilt:

$$\frac{\mathrm{St} > \mathrm{Ca} > \mathrm{Ps} > \mathrm{Te} > \mathrm{A} > \quad > \mathrm{D} >}{> \mathrm{Pr} > \quad > \mathrm{Co} > \mathrm{Ty} > \mathrm{Py} > \mathrm{Pn} > \mathrm{Ch}}$$

Für Farbstoffsalze:

$$\frac{> \mathrm{Ca} > \mathrm{A} > \quad > \mathrm{St} > \mathrm{Ps} > \mathrm{Te} > \mathrm{D}}{\mathrm{Pr} > \mathrm{Co} > \mathrm{Pn} > \mathrm{Ty} > \mathrm{Py} > \quad > \mathrm{Ch} >}$$

23) Folgende Fälle von Art- bzw. Gruppenspefizität sind hervorzuheben:

Milzbrand zeigt erhöhte Resistenz gegenüber Fluoriden, Borfluoriden, Jodaten, Oxalaten, Citraten, Pyrophosphaten, Farbstoffnitraten, -chloraten und -bromiden, Cadmium-, Zink-, Gold-, Kupfer- und Farbstoffkobaltsalzen (fast durchwegs Salzen von Farbstofftypus).

Candicans zeigt herabgesetzte Resistenz gegenüber Jodaten, Oxalaten, Citraten, Farbstoff Nitraten sowie Cd-, Fe¨- und-Hg Salzen (ebenalls Farbstoffsalze).

Diphtherie zeigt erhöhte Restenz gegenüber Telluriten, Telluraten, Ni, Cu und Farbstoff-Co-Salzen.

Pseudodiphtherie zeigt erhöhte Resistenz gegenüber Telluriten, Telluraten und Hg-Salzen, herabgesetzte gegenüber Chromaten.

Typhus zeigt erhöhte Resistenz gegenüber Sr-Salzen.

Coli zeigt herabgesetzte Resistenz gegenüber Jodaten, Telluraten, Ferro- und Ferricyaniden.

Pneumonie zeigt erhöhte Resistenz gegenüber Ferricyaniden und Telluriten.

Proteus zeigt herabgesetzte Resistenz gegenüber Citraten, Farbstoffjodiden und -rhodaniden.

Cholera zeigt erhöhte Resistenz gegenüber Rhodaniden, Chloraten, Perchloraten, Molybdaten, Pyrophosphaten, inversen Bromiden und Nitraten, Au- und Co-Salzen (fast lauter inverse Salze).

24) Das Pyocyaneum zeigt herabgesetzte Resistenz gegenüber Ba-Salzen, erhöhte gegenüber Salizylaten, Cd-, Zn-, Au- und Hg-Salzen. Diese erhöhte Resistenz hat es mit B. fluorescens, prodigiosum, kieliense und paratyphi B gemein. Es wird versucht, dieselbe auf Alkaliproduktion und dadurch bedingte Präzipitation des giftigen Metalls zurückzuführen.

25) Die Resultate der Hemmungsversuche konnten vielfach auch an anderen Bakterienarten sowie in Abtötungsversuchen bestätigt werden.

26) Pyogenes und Candicans, Diphtherie und Pseudodiphtherie, Typhus und Coli, Prodigiosum und Kieliense, Pyocyaneum und Fluorescens zeigten gegenüber vielen Salzen übereinstimmende Empfindlichkeit, was als gruppenspezifisches Verhalten gedeutet werden kann.

27) Es wird der Versuch gemacht, die Tàtsachen der gramspezifischen Giftresistenz mit den vorhandenen Theorien der Gramdifferenzierung in Einklang zu bringen. Wahrscheinlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Resistenz der Grampositiven gegenüber quellenden Salzen und ihrer Resistenz gegenüber Laugen, proteolytischen Fermenten und Komplementen (Hydratation).

28) Für die Wertbestimmung von Desinfektionsmitteln muß die Forderung aufgestellt werden, die Prüfung nicht an einer einzelnen Testart vorzunehmen, sondern an einer Reihe repräsentativer Bakterienarten, da sonst die Erscheinungen der Gramspezifität beträchtliche Irrtümer bedingen können.

Tabelle LXXI.

Gesamtübersicht der Hemmungversuche:

Bei jedem Salz seine Formel, sein Molekulargewicht sowie Provenienz (K = Kahlbaum, M = Merck, Br = Breslauer Drogenhandlung, Sch = Schuchardt). Sodann die Hemmungswerte für die 12 Testarten in Molarkonzentrationen (pro Liter), Globaltoxizität ebenfalls in Molarkonzentrationen, dann Gramrelation, Gramindex und Spannungsindex. Leere Felder bedeuten Werte, die aus irgendeinem Grunde (meist mangelnde Löslichkeit des betreffenden Salzes) nicht bestimmt werden konnten.

Formel und Mol.-Gew.	NaF 42,1 Br	NaCl 58,5 K	NaBr 103,0 K	NaJ 149,9 K	NaSCN 81,08 K	$NaClO_3$ 106,5 K	$NaBrO_3$ 151,0 K	$NaJO_3$ 197,9 K	$NaClO_4$ 122,5 K	$NaNO_3$ 85,1 K	Na_2CrO_4 + 10 aq. 342,4 K	Na_2HPO_4 + 12 aq. 358,4 M	Na_2HPO_3 + 5 aq. 216,2 K	NaH_2PO_3 + aq. 106,1 K	$Na_4P_2O_7$ + 10 aq. 446,4 K
B. anthr.	0,100	1,33	0,80	0,40	0,75	1,00	0,66	0,062	0,50	1,16	0,0060		0,66	2,00	0,050
Sarc. tetrag.	0,050	1,66	2,00	0,66	1,12	2,00	0,73	0,030	0,80	2,00	0,0120		0,66	2,20	0,025
M. pyogen.	0,125	2,00	3,00	1,33	1,25	2,50	>1,00	0,075	1,00	2,35	0,3300		0,66	2,70	0,025
M. candic.	0,125	2,50	3,00	0,92	1,62	>3,00	>1,00	0,010	1,60	2,35	0,4500		0,66	2,70	0,025
Cor. diphther.	0,025	1,66	1,20	0,54	0,50	1,50	0,66	0,005	0,50	1,76	0,0025	0,44	0,48	1,20	0,009
Cor. pseudodiphth.	0,075	1,66	2,00	0,66	0,75	2,00	0,66	0,010	0,65	2,00	0,0015		0,66	1,50	0,018
B. typhi	0,175	1,00	0,80	0,13	0,18	0,80	0,16	0,010	0,16	0,70	0,0015	0,44	0,36	1,00	0,050
B. coli	0,175	1,33	0,80	0,16	0,22	0,80	0,73	0,005	0,25	0,70	0,0015		0,48	2,00	0,066
B. pneum.	0,175	1,33	0,60	0,13	0,18	0,60	0,16	0,005	0,16	0,48	0,0008		0,42	1,00	0,077
B. pyocyaneum	0,150	0,66	0,60	0,13	0,18	0,60	0,10	0,010	0,16	0,80	0,0010		0,48	1,00	0,050
B. vulgare	0,250	1,66	1,00	0,23	0,37	1,20	0,10	0,030	0,33	0,70	0,0015		0,56	2,00	0,133
V. cholerae	0,075	1,00	0,70	0,20	0,18	0,90	0,16	0,005	0,33	0,80	0,0001	0,50	0,36	0,75	0,133
Globale Toxizität	1,500	17,83	16,50	5,49	7,42	>16,90	>6,13	0,257	6,44	15,80	0,8084		6,44	20,05	0,661
Gramrelation	0,500 / 1,000	10,83 / 7,00	12,00 / 4,50	4,51 / 0,98	6,00 / 1,42	>12,00 / 4,90	>4,72 / 1,41	0,192 / 0,065	5,05 / 1,39	11,62 / 4,18	0,8020 / 0,0064		3,78 / 2,66	12,30 / 7,75	0,152 / 0,509
Gramindex	0,50	1,55	2,66	4,60	4,21	>2,44	>3,44	2,95	3,63	2,78	125,3		1,42	1,58	0,30
Spannungsindex	0,10	4,00	5,00	10,00	8,00	>5,00	>10,00	15,0 (+ 15,0)	10,00	5,00	4500,0 (+ 300,0)		1,83	3,60	0,07

Formel und Mol.-Gew.	$NaPO_3$ 102,1	Na_3PO_4 380,4	Na_3PO_4-$12\,WO_3$ + 13 aq. 630,4	Na_2CO_3 106,1	Na_2SO_4 + 10 aq. 322.4	Na_2SO_3 + 7 aq. 252,3	$Na_2S_2O_3$ + 5 aq. 248,3	$Na_2S_2O_6$ + 2 aq. 238,1	$Na_2S_2O_7$ 218,14	$NaHSeO_3$ 151,2	Na_2TeO_3 221,5	Na_2TeO_4 237,5	$Na_2B_4O_7$ + 10 aq. 382,3	$NaBF_4$ 110,0	Na_2HAsO_4 + 12 ap. 402,4
	K	M	K	K	Br	K	M	K	K	K	K	K	K	K	K
B. anthrac.	0,10	0,104	0,006	0,07	>1,25	0,010	0,70		0,010	0,010	0,00014	0,012	0,013	0,018	0,0025
Sarc. tetrag.	0,04	0,052	0,006	0,05	1,25	0,015	0,32		0,010	0,007	0,00001	0,0005	0,006	0,018	0,0250
M. pyogen.	0,04	0,104	0,010	0,07	>1,25	1,200	1,40		0,020	0,027	0,00002	0,012	0,013	0,036	0,0175
M. candic.	0,04	0,104	0,010	0,05	>1,25	1,200	1,40		0,010	0,013	0,00056	0,012	0,020	0,036	0,0050
Cor. diphther.	0,04	0,104	0,010	0,05	1,25	0,330	0,08		0,010	0,002	0,00014	0,032	0,013	0,09	0,0050
Cor. pseudodiphth.	0,04	0,104	0,010	0,05	1,25	0,370	0,32		0,010	0,013	0,00056	0,032	0,006	0,018	0,5500
B. typhi	1,50	0,104	0,016	0,03	1,00	0,600	0,55	0,62	0,020	0,027	0,00002	0,001	0,026	0,036	0,0025
B. coli	>2,50	0,104	0,032	0,05	1,00	0,800	1,00		0,020	0,020	0,00002	0,001	0,040	00,36	0,5000
B. pneum.	1,50	0,052	0,032	0,04	1,00	0,600	0,50		0,015	0,004	0,00082	0,006	0,020	0,036	0,0037
B. pyocyaneum	0,80	0,104	0,016	0,05	1,00	0,800	0,90	0,80	0,010	0,027	0,00021	0,008	0,026	0,036	0,3000
B. vulgare	2,00	0,104	0,016	0,05	1,25	1,200	1,40		0,020	0,066	0,00165	0,008	0,040	0,036	0,0037
V. cholerae	0,80	0,104	0,010	0,07	1,00	0,800	1,00	0,80	0,005	0,046	0,00001	0,001	0,026	0,018	0,1250
Globale Toxizität	>9,40	1,144	0,174	0,63	>13,25	7,925	9,57		0,160	0,262	0,00416	0,125	0,249	0,333	1,5400
Gramrelation	0,30 / >9,10	0,572 / 0,572	0,052 / 0,122	0,34 / 0,29	>7,50 / 6,25	3,125 / 4,800	4,22 / 5,35		0,070 / 0,090	0,072 / 0,190	0,00143 / 0,00273	0,100 / 0,025	0,071 / 0,178	0,135 / 0,198	0,6050 / 0,9350
Gramindex	<0,03	1,00	0,42	1,17	>1,20	0,65	0,80		0,77	0,38	0,52	4,00	0,40	0,68	0,684
Spannungsindex	<0,016	2,0	0,31	2,33	>1,25	2,0	0,06		0,50	0,03	0,006	32,0	0,15	0,25	0,01
		(0,5)			(—1,25)	(+120,0)	(+ 17,5)		(— 4,0)	(+ 13,5)	(+ 56,0)	(+ 64,0)			(+ 220,0)
										(— 16,5)	(—165,0)	(— 8,0)			(—200,0)

Formel und Mol.-Gew.	$Na_2O \cdot As_2O_3 \cdot H_2O$ 277,92 K	$NaNO_2$ 69,1 M	$Na_4Fe(CN)_6$ + 12 aq. 480,6 K	Na_2MoO_4 + 7 aq. 332,0 K	Na_2WO_4 + 2 aq. 330,1 K	Na_3SbS_4 + 9 aq. 479,6 K	Na. nitropruss. + 4 aq. 596,8 M	Na. formic. 68,05 K	Na. acetic. 82,0 K	Na. oxalic. 114,0 K	Na. citricne utr. 352,1 K	Na. taric. 230,0 K	Na. benzoic. 144,0 K	Na. salicylic. 178,1 K	KF + 2 aq. 94,2 K
B. anthrac.	0,0002	0,056	0,525	0,90	0,54	0,0002	0,059	0,441	1,83	>0,53	0,70	1,50	0,045	0,011	0,06
Sarc. tetrag.	0,0036	0,140	>0,800	0,90	0,18	0,0021	0,059	1,029	1,83	0,18	0,14	0,54	0,700	0,011	0,03
M. pyogen.	0,0036	0,420	>0,800	1,20	0,33	0,0006	0,170	1,176	2,44	0,18	0,20	1,72	0,840	0,028	0,07
M. candic.	0,0036	0,420	>0,800	0,90	0,42	0,0008	0,136	1,176	3,05	0,13	0,14	1,72	1,000	0,028	0,07
Cor. diphther.	0,0018	0,210	0,525	0,75	0,42	0,0006	0,085	0,882	1,83	0,13	0,11	0,43	0,420	0,017	0,015
Cor. pseudodiphth.	0,0036	0,420	0,525	0,90	0,33	0,0004	0,153	0,882	2,44	0,18	0,20	1,72	0,840	0,028	0,05
B. typhi	0,0001	0,140	0,100	0,60	0,24	0,0084	0,034	0,441	0,98	>0,53	0,49	0,75	0,035	0,011	0,07
B. coli	0,0036	0,210	0,420	0,60	0,42	0,0208	0,059	0,735	1,22	>0,53	0,56	1,29	0,112	0,017	0,07
B. pneum.	0,0005	0,056	0,315	0,60	0,33	0,0021	0,042	0,588	0,61	>0,53	0,42	0,86	0,028	0,017	0,07
B. pyoyaneum	0,0054	0,056	0,420	0,60	0,36	0,0042	0,085	0,441	0,61	>0,53	0,42	0,86	0,170	0,090	0,07
B. vulgare	0,0054	0,210	0,525	0,75	0,48	0,0312	0,085	0,882	1,59	>0,53	0,70	0,29	0,140	0,011	0,10
V. cholerae	0,0001	0,007	0,315	0,30	0,54	0,0008	0,051	0,058	0,49	>0,53	0,35	0,64	0,007	0,002	0,05
Globale Toxizität	0,0315	2,445	>6,070	9,00	4,59	0,0722	1,018	8,721	18,92	>4,51	4,43	12,32	4,337	0,271	0,725
Gramrelation	0,0164 / 0,0151	1,666 / 0,779	>3,975 / 2,095	5,55 / 3,45	2,22 / 2,37	0,0047 / 0,0675	0,662 / 0,356	5,586 / 3,135	13,42 / 5,50	>1,33 / >3,18	1,49 / 2,94	7,63 / 4,69	3,845 / 0,492	0,123 / 0,148	0,295 / 0,430
Gramindex	1,08	2,14	>1,90	1,61	0,94	0,07	1,86	1,78	2,44	<0,41	0,51	1,62	7,81	0,83	0,68
Spannungsindex	36,0 (+18,0) (—54,0)	60,0 (—30,0)	>8,00 (—5,25)	4,00	0,33 (+ 3,0)	0,006 (—39,0)	5,0	20,0 (—15,2)	6,22	<0,25	0,16 (+ 5,0)	2,69	142,9 (+22,2) (—24,3)	0,12 (—45,0)	0,15

Formel und Mol.-Gew.	KHF_2 78,0	KBF_4 122,0	KCl 74,6	KBr 119,1	KJ 166,0	KSCN 97,3	$KClO_3$ 122,6	$KBrO_3$ 167,1	KJO_3 214,0	KJO_4 230,0	KNO_3 101,2	K_2CrO_4 194,4	$K_2Cr_2O_7$ 294,5	K_2HPO_4 174,3	KO_2PO_4 136,2
	K	K	K	K	K	K	Br	K	K	K	K	K	M	M	M
B. anthr.	0,051	0,16	1,00	0,90	0,33	0,40		0,75	0,047	0,0044	1,35	0,2040	0,0017	0,70	0,110
Sarc. tetrag.	0,051	0,16	0,80	0,90	0,36	0,50		0,50	0,047	0,0025	1,50	0,1020	0,0034	0,23	0,292
M. pyogen.	0,051	0,16	2,00	2,50	1,20	0,70		>0,75	0,047	0,0044	>5,00	0,2040	0,0068	1,16	0,584
M. candic.	0,051	0,16	4,00	3,33	0,60	0,70		>0,75	0,023	0,0044	2,50	0,2040	0,0051	1,16	0,292
Cor. diphth.	0,051	0,08	1,20	0,90	0,36	0,50		0,37	0,007	0,0015	1,20	0,1020	0,0008	0,23	0,073
Cor. pseudodiphth.	0,051	0,16	1,60	2,50	0,75	0,70		0,43	0,033	0,0044	2,00	0,0025	0,0013	0,52	0,292
B. typhi	0,128	0,16	1,00	0,75	0,25	0,30		0,18	0,016	0,0025	0,70	0,0002	0,0003	0,46	0,584
B. coli	0,128	0,16	1,25	0,75	0,25	0,30		0,70	0,012	0,0044	0,60	0,0002	0,0003	0,58	0,730
B. pneum.	0,128	0,16	1,00	0,33	0,20	0,10	0,50	0,31	0,012	0,0025	0,50	0,0002	0,0002	0,58	0,438
B. pyocyaneum	0,128	0,16	1,00	0,66	<0,18	0,20	0,50	0,15	0,016	0,0044	0,40	0,0002	0,0003	0,58	0,438
B. vulgare	0,128	0,16	1,60	1,00	0,36	0,35		0,31	0,047	0,0044	0,90	0,0002	0,0008	0,87	0,511
V. cholerae	0,077	0,08	0,80	0,75	0,25	0,30		0,31	0,007	0,0025	0,80	0,0001	0,0001	0,46	0,050
Globale Toxizität	1,023	1,76	17,25	15,25	5,08	5,05		>5,51	0,314	0,0423	>17,45	0,8198	0,0211	7,53	4,394
Gramrelation	0,306	0,88	10,60	11,00	3,60	3,50		>3,55	0,204	0,0216	>13,55	0,8185	0,0191	4,00	1,643
	0.717	0,88	6,65	4,25	1,48	1,55		1,96	0,110	0,0207	3,90	0,0013	0,0020	3,53	2,751
Gramindex	0,43	1,00	1,59	2,59	2,43	2,26		>1,81	1,85	1,04	>3,48	629,0	9,55	1,13	0,60
Spannungsindex	0,40	2,0	5,0	11,0	<6,67	7,00		>5,00	6,85	1,76	>12,5	2040,0	68,0	2,50	0,10
		(0,5)	(+5,0)					(—4,66)	(+6,7)	(+ 3,0)		(+81,7)	(+ 8,5)	(+ 5,0)	(+5,3)
													(— 8,0)		(—14,6)

Formel und Mol.-Gew.	$K_4P_2O_7$ 384,7	KCN 65,2	KCNO 81,2	$KHSO_3$ 120,2	$K_2S_2O_3$ + aq. 208,4	$K_2S_2O_7$ 254,4	$K_2S_2O_8$ 270,4	K_2TeO_3 253,5	K_2TeO_4 269,5	KN_3 81,25	KBO_3 82,2	K_2OsO_4 + 2 aq. 369,3	$K_4Fe(CN)_6$ + 3 aq. 422,9	$K_3Fe(CN)_6$ 329,7	KH_2AsO_4 179,96
	K	M	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	M	K
B. anthr.	0,081	0,030	0,24	0,0041	1,12	0,008	0,0055	0,0010	0,0185	0,0012	0,120	0,0040	0,35	0,015	0,011
Sarc. tetrag.	0,020	0,030	0,05	0,0041	0,87	0,012	0,0074	0,0010	0,0055	0,0030	0,025	0,0054	0,35	0,015	0,055
M. pyogen.	0,026	0,060	0,24	0,0083	3,00	0,012	0,0074	0,0020	0,0222	0,0030	0,025	0,0054	> 0,50	0,015	0,038
M. candic.	0,035	0,060	0,24	0,0083	2,75	0,008	0,0074	0,0020	0,0148	0,0030	0,120	0,0094	> 0,50	0,015	0,016
Cor. diphther.	0,015	0,030	0,12	0,0083	0,75	0,008	0,0037	0,0020	0,0222	0,0030	0,025	0,0013	0,25	0,015	0,011
Cor. pseudodiphth.	0,026	0,030	0,24	0,0083	1,37	0,008	0,0037	0,0020	0,0222	0,0030	0,025	0,0054	> 0,50	0,015	0,110
B. typhi	0,035	0,030	0,12	0,0124	0,75	0,012	0,0074	0,0002	0,0004	0,0021	0,120	0,0108	0,20	0,012	0,008
B. coli	0,060	0,030	0,05	0,0166	1,25	0,012	0,0370	0,0002	0,0004	0,0009	0,120	0,0108	0,35	0,015	0,275
B. pneum.	0,081	0,030	0,02	0,0124	1,00	0,012	0,0148	0,0020	0,0148	0,0004	0,037	0,0094	0,25	0,015	0,022
B. pyocyaneum	0,060	0,045	0,12	0,0083	1,25	0,012	0,0074	0,0005	0,0055	0,0030	0,120	0,0162	0 35	0,015	0,220
B. vulgare	0,104	0,060	0,12	0,0166	1,50	0,012	0,0074	0,0020	0,0185	0,0030	0,120	0,0135	0,50	0,030	0,055
V. cholerae	0,094	0,030	0,24	0,0083	0,75	0,008	0,0055	0,0001	0,0003	0,0030	0,048	0,0094	0,25	0,012	0,055
Globale Toxizität	0,637	0,465	1,80	0,1161	16,37	0,124	0,1146	0,0150	0,1453	0,0286	0,905	0,1010	> 4,35	0,189	0,876
Gramrelation	0,203	0,240	1,13	0,0415	9,87	0,056	0,0351	0,0100	0,1054	0,0162	0,340	0,0309	> 2,45	0,090	0,241
	0,434	0,225	0,67	0,0746	6,50	0,068	0,0795	0,0050	0,0399	0,0124	0,565	0,0701	1,90	0,099	0,635
Gramindex	0,47	1,07	1,69	0,55	1,52	0,82	0,44	2,00	2,62	1,30	0,60	0,44	> 1,25	0,90	0,38
Spannungsindex	0,14	2,00	12,0	0,25	4,00	0,67	0,10	20,0	74,0	7,50	0,21	0,08	> 2,50	0,50	0,04
	(+ 5,4)	(− 2,0	(−12,0)		(+ 4,0)		(− 5,0)	(−20,0)	(−61,7)			(+ 7,2)		(−2,5)	(− 34,3) (+ 10,0)

Formel und Mol.-Gew.	$K_2O \cdot As_2O_3H_2O$ 307,92 K	K_2MoO_4 238,0 K	K. acetic. 98,2 K	K. oxalic. 166,3 K	K. citric. neutr. 324,5 K	K. tar. -taric. 226,3 K	K. sali-cylic. 185,1 K	NH_4F 37,1 K	NH_4Cl 53,5 K	NH_4Br 98,0 K	NH_4J 144,9 K	NH_4SCN 76,2 K	NH_4JO_3 192,92 K	$NH_4JO_3 \cdot 2HJO_3$ 544,76 K	NH_4ClO_4 117,5 K
B. anthr.	0,00005	0,50	0,80	0,60	0,40	1,21	0,0216	0,066	1,00	0,70	0,21	0,39	0,030	0,0080	0,40
Sarc. tetrag.	0,00240	0,42	0,70	0,12	0,05	0,66	0,0216	0,066	1,50	1,25	0,42	0,52	0,030	0,0080	> 0,66
M. pyogen.	0,00320	1,68	1,50	0,25	0,18	1,32	0,0432	0,130	2,00	2,00	0,56	0,78	0,050	0,0080	> 0,66
M. candic.	0,00480	1,68	3,20	0,25	0,15	1,32	0,1080	0,130	2,30	1,25	0,24	0,78	0,040	0,0080	> 0,66
Cor. diphther.	0,00010	0,42	0,70	0,09	0,03	0,66	0,0324	0,050	1,10	0,90	0,35	0,26	0,010	0,0020	0,40
Cor. pseudodiphth.	0,00160	1,68	1,50	0,25	0,10	1,10	0,0432	0,066	1,50	1,25	0,63	0,46	0,050	0,0080	0,66
B. typhi	0,00007	0,50	0,70	0,50	0,40	0,66	0,0216	0,200	1,10	0,70	0,28	0,20	0,010	0,0020	0,08
B. coli	0,00480	0,63	0,60	0,75	0,45	0,76	0,0216	0,200	1,10	0,60	0,28	0,26	0,010	0,0020	0,25
B. pneum.	0,00030	0,63	0,30	0,60	0,45	0,66	0,0216	0,200	1,10	0,30	0,25	0,13	0,007	0,0020	0,04
B. pyocyaneum	0,00480	0,63	0,40	0,50	0,45	0,66	0,1080	0,130	1,10	0,60	0,24	0,13	0,012	0,0020	0,06
B. vulgare	0,00640	0,63	1,25	0,94	0,75	1,10	0,0216	0,200	1,50	0,80	0,35	0,26	0,050	0,0080	0,33
V. cholerae	0,00001	0,50	0,05	0,37	0,27	0,54	0,0003	0,066	1,00	0,60	0,17	0,26	0,010	0,0020	0,33
Globale Toxizität	0,02853	9,90	11,70	5,22	3,68	11,65	0,4647	1,51	16,30	12,95	3,94	4,43	0,310	0,060	> 4,53
Gramrelation	0,01215 / 0,01648	6,38 / 3,52	8,40 / 3,30	1,56 / 3,66	0.91 / 2,77	6,27 / 4,38	0,2700 / 0,1947	0,51 / 1,00	9,40 / 6,90	7,35 / 5,60	2,41 / 1,53	3,19 / 1,24	0,210 / 0,100	0,042 / 0,018	> 3,44 / 1,09
Gramindex	0,74	1,81	2,85	0,42	0,33	1,43	1,38	0,51	1,36	1,31	1,57	2,57	2,10	2,33	> 3,15
Spannungsindex	0,008	3,36	64,0	0,09	0,04	2,40	360,0	0,33	2,00	6,67	3,00	6,00	7,14	4,00	>16,5
	(+96,0)	(+ 4,0)	(— 25,0)	(+ 6,66)	(+ 13,3)		(—360,0)					(+ 3,0)	(+ 5,0)	(+ 4,0)	(— 8,25)
	(+480,0)												(— 5,0)	(— 4,0)	

Formel und Mol.-Gew.	NH_4NO_3 80,1 K	$(NH_4)_2H$-PO_4 132,2 K	$(NH_4)_2Cr_3$-O_{10} 352,0 K	$(NH_4)_6$-Mo_7O_{24} + 4 aq. K	$(NH_4)_4Fe$-$(CN)_6$ + 3 aq. 337,95 K	$(NH_4)_3Fe$-$(CN)_6$ + 3 aq. 319,95 K	Amm. oxalic. 124,2 K	Amm. tartaric. 184,0 K	Amm. citr. neutr. 226,13 K	LiCl 42,5 M	LiBr 87,0 K	LiJ + 3 aq. 187,9 M	LiSCN 65,08 M	$LiClO_3$ + 1/2 aq. 99,5 K	$LiJO_3$ + 1/2 aq. 190,86 K
B. anthr.	0,75	0,37	0,0002		0,06	0,007	0,32	0,54	0,0176	0,70	1,16	0,185	0,45	0,70	0,083
Sarc. tetrag.	1,25	0,60	0,0014		0,12	0,007	0,16	1,08	0,0352	2,33	1,45	0,371	0,90	1,00	0,052
M. pyogen.	1,50	0,75	0,0028		0,18	0,010	0,48	1,08	0,0880	2,33	1,70	0,530	1,05	1,25	0,104
M. candic.	2,50	0,75	0,0028		0,18	0,010	0,16	1,08	0,0176	2,33	1,70	0,371	0,90	1,25	0,068
Cor. diphther.	0,75	0,23	0,0002		0,18	0,007	0,08	0,81	0,0176	0,70	1,00	0,106	0,15	0,70	0,021
Cor. pseudodiphth.	1,50	0,30	0,0002		0,18	0,007	0,16	0,81	0,0176	1,16	1,45	0,371	0,90	1,00	0,021
B. typhi	0,50	0,60	0,0002		0,12	0,007	0,48	0,81	0,0440	1,00	0,56	0,159	0,30	0,40	0,010
B. coli	0,50	0,75	0,0002		0,18	0,010	>0,48	1,08	0,0880	1,00	0,46	0,159	0,30	0,30	0,007
B. pneum.	0,37	0,60	0,0002		0,12	0,015	0,48	0,94	0,0440	0,70	0,40	0,132	0,30	0,40	0,004
B. pyocyaneum	0,37	0,60	0,0002		0,18	0,010	0,48	0,81	0,0440	0,60	0,46	0,106	0,22	0,25	0,010
B. vulgare	0,50	1,50	0,0004		0,18	0,015	>0,48	1,08	0,0440	1,16	1,00	0,185	0,37	0,60	0,052
V. cholerae	0,50	0,37	0,0001		0,12	0,007	0,32	0,43	0,0088	0,50	0,40	0,132	0,30	0,30	0,002
Globale Toxizität	11,0	7,42	0,0097		1,80	0,115	>4,08	10,55	0,4664	14,52	11,73	2,807	6,04	7,15	0,434
Gramrelation	8,25	3,00	0,0084		0,90	0,050	1,36	5,40	0,1936	9,56	8,45	1,934	4,35	4,90	0,349
	2,75	4,42	0,0013		0,90	0,065	>2,72	5,15	0,2728	4,96	3,28	0,873	1,79	2,25	0,085
Gramindex	3,00	0,67	6,46		1,00	0,77	<0,50	1,05	0,71	1,92	2,58	2,21	2,43	2,18	4,10
Spannungsindex	6,90	0,15	28,0		1,00	0,50	<0,17	2,50	0,20	4,66	4,25	5,00	4,90	5,00	52,0
			(+14,0)		(+3,0)		(+6,0)		(+5,0)	(+3,33)		(+5,0)	(+6,0)		(+5,0)
			(—4,0)						(—10,0)						(—26,0)

Formel und Mol.-Gew.	$LiNO_3$ 69,1 K	Li_2SO_4 + aq. 128,1 K	Li. oxalic. 102,0 K	Li. citric. neutr. 282,1 K	RbF 104,4 K	RbJ 212,3 K	$MgCl_2$ + 6 aq. 203,4 K	$MgBr_2$ + 6 aq. 292,4 K	MgJ_2 278,1 K	$Mg(ClO_3)_2$ + 6 aq. 299,4 K	$Mg(NO_3)_2$ + 6 aq. 256,6 K	$MgSO_4$ + 7 aq. 246,6 K	Mg. citric. neutr. 702,0 K	$CaCl_2$ + ½ aq. 119,9 K	$CaBr_2$ + ½ aq. 119,9 K
B. anthr.	0,84	0,72	0,30	0,324	0,07	0,16	0,35	0,363	0,180	0,297	0,280	2,00	0,042	0,27	0,250
Sarc. tetrag.	1,40	>0,80	0,20	0,090	0,05	0,25	1,12	0,446	0,216	0,330	0,440	3,00	>0,140	0,54	0,350
M. pyogen.	1,40	>0,80	0,20	0,144	0,10		1,12	0,660	0,324	0,660	0,540	3,00	>0,140	0,90	0,400
M. candic.	1,70	>0,80	0,07	0,090	0,14		1,25	0,577	0,324	0,577	0,540	3,00	>0,140	0,54	0,400
Cor. diphther.	0,84	0,40	0,10	0.072	0,04	0,33	0,30	0,446	0,216	0,297	0,440	1,60	0,042	0,36	0,250
Cor. pseudodiphth.	1,40	0,80	0,10	0,072	0,07	0,58	0,85	0,446	0,324	0,446	0,440	1,60	0,140	0,36	0,250
B. typhi	0,50	0,56	0,20	0,144	0,12	0,19	0,30	0,200	0,108	0,180	0,160	1,60	>0,140	0,27	0,125
B. coli	0,42	0,64	0,30	0,288	0,14	0,42	0,35	0,200	0,126	0,180	0,160	1,60	>0,140	0,27	0,125
B. pneum.	0,28	0,56	0,20	0,180	0,14	0,14	0,25	0,100	0,108	0,132	0,160	1,16	>0,140	0,18	0,125
B. pyocyaneum	0,35	0,20	0,30	0,126	0,12	0,14	0,30	0,200	0,108	0,132	0,160	1,60	>0,140	0,23	0,125
B. vulgare	0,56	>0,80	>0,60	0,540	0,12	0,33	0,40	0,200	0,180	0,180	0,200	1,60	>0,140	0,27	0,250
V. cholerae	0,42	0,25	0,10	0,126	0,07	0,25	0,30	0,200	0,126	0,165	0,120	0,80	0,056	0,09	0,025
Globale Toxizität	10,11	>7,33	>2,67	2,196	1,18		6,90	4,038	2,340	3,476	3,64	22,56	>1,400	4,28	2,675
Gramrelation	7,58 / 2,53	>4.32 / >3,01	0,97 / >1,70	0,792 / 1,404	0,47 / 0,71		5,00 / 1,90	2,938 / 1.100	1,584 / 0,756	2,507 / 0,969	2,680 / 0,960	14,20 / 8,36	>0,644 / >0,756	2,97 / 1,31	1,900 / 0,775
Gramindex	3,00	>1,43	<0,57	0,56	0,66		2,63	2,67	2,10	2,57	2,79	1,70	<0,85	2,26	2,02
Spannungsindex	6,10	>4,00	<0,12	0,13	0,36		5,00	6,60	3,00	5,00	4,50	3,75	<0,30	10,00	16,00
		(−3,2)	(+3,0)	(+4,5)			(+4,17)							(−3,0)	(−10,0)
			(−4,3)	(−60)											

Formel und Mol.-Gew.	CaJ_2 293,7	$Ca(SCN)_2$ + 3 aq. 210,23	$Ca(ClO_3)_2$ 206,9	$Ca(JO_3)_2$ 398,8	$Ca(NO_3)_2$ + 4 aq. 236,2	Ca_2Fe-$(CN)_6$ + 12 aq. 508,0	Ca_3Fe_2-$(CN)_{12}$ + aq. 561,34	Ca. acet. + 2 aq. 194,0	$BaCl_2$ + 2 aq. 244,3	$BaBr_2$ + 2 aq. 333,4	BaJ_2 + 2 aq. 427,1	$Ba(SCN)_2$ + 3 aq. 307,53	$Ba(ClO_3)_2$ + aq. 322,3	$Ba(ClO_4)_2$ 336,3	$Ba(NO_3)_2$ 261,5
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
B. anthr.	0,041	0,036	0,240	0,025	0,210	0,040	0,0090	0,052	0,250	0,21	0,034	0,048	0,150	0,120	0,190
Sarc. tetrag.	0,066	0,084	0,384	0,020	0,294	0,060	0,0108	0,208	0,160	0,12	0,092	0,056	0,150	0,105	0,133
M. pyogen.	0,066	0,120	0,600	0,025	0,336	0,120	0,0108	> 0,780	0,160	0,18	0,092	0,080	0,270	0,180	> 0,456
M. candic.	0,057	0,120	0,432	0,020	0,336	0,300	0,0108	0,156	0,120	0,12	0,069	0,080	0,120	0,120	0,152
Cor. diphther.	0,050	0,024	0,096	0,010	0,168	0,120	0,0108	0,208	0,160	0,10	0,004	0,032	0,060	0,050	0,114
Cor. pseudodiphth.	0,066	0,048	0,096	0,010	0,168	0,160	0,0108	> 0,780	0,160	0,09	0,069	0,064	0,060	0,050	0,114
B. typhi	0,066	0,072	0,144	0,010	0,168	0,040	0,0054	0,052	0,240	0,15	0,092	0,048	0,120	0,050	0,133
B. coli	0,066	0,048	0,192	0,010	0,168	0,060	0,0108	0,052	0,240	0,18	0,092	0,056	0,180	0,060	0,152
B. pneum.	0,057	0,036	0,034	0,005	0,084	0,080	0,0144	0,052	0,160	0,15	0,069	0,040	0,105	0,050	0,114
B. pyocyaneum	0,099	0,048	0,192	0,010	0,084	0,060	0,0108	0,052	0,006	0,09	0,046	0,010	0,010	0,050	0,057
B. vulgare	0,057	0,048	0,144	0,025	0,084	0,070	0,0108	0,416	0,330	0,18	0,092	0,064	0,180	0,060	0,152
V. cholerae	0,025	0,024	0,020	0,010	0,021	0,040	0,0054	0,021	0,016	0,09	0,011	0,016	0,015	0,012	0,008
Globale Toxizität	0,716	0,708	2,574	0,180	2,121	1,150	0,1206	> 2,829	2,002	1,68	0,762	0,594	1,42	0,907	> 1,775
Gramrelation	0,346	0,432	1,848	0,110	1,512	0,800	0,0630	> 2,184	1,010	0,82	0,360	0,360	0,81	0,625	> 1,159
	0,370	0,276	0,726	0,070	0,609	0,350	0,0576	0,645	0,992	0,84	0,402	0,234	0,61	0,282	0,616
Gramindex	0,93	1,42	2,54	1,57	2,49	2,29	1,09	> 3,40	1,01	0,98	0,90	1,54	1,33	2,22	1,89
Spannungsindex	0,67	5,00	30,00	5,00	16,00	7,50	2,00	> 37,1	41,7	0,50	0,04	8,00	27,00	15,0	> 57,0
		(+ 5,0)	(+ 6,25)	(— 5,0)	(— 8,0)		(— 2,67)	(+ 15,0)	(— 55,0)		(+ 23,0)	(— 6,4)	(— 18,0)	(— 5,0)	(— 19,0)
		(— 3,0)	(— 9,6)					(— 20,0)			(— 8,3)				

Formel und Mol.-Gew.	$Ba_2Fe(CN)_6$ + 6 aq. 594,7 K	$Ba_3Fe(CN)_6$ + 20 aq. 1196,09 K	$SrCl_2$ + 6 aq. 266,5 K	$SrBr_2$ 247,5 K	SrJ_2 341,2 K	$Sr(ClO_3)_2$ 254,4 K	$Sr(NO_3)_2$ 211,6 K	$BeCl_2 \cdot 4$ aq. + 1,5 $Be(OH)_2$ 216,57 K	$Be(NO_3)_2$ + 3 aq. 187,2 K	$BeSO_4$ + 4 aq. 177,2 K	$ZnCl_2$ 136,3 K	$ZnBr_2$ 225,3 K	ZnJ_2 319,1 K	$Zn(ClO_3)_2$ + 6 aq. 340,4 K
B. anthr.	0,068	0,0059	0,266	0,280	0,150	0,24	0,336	0,0046	0,010	0,011	0,00277	0,00880	0,00165	0,00600
Sarc. tetrag.	> 0,102	0,0034	0,190	0,400	0,120	0,44	0,240	0,0092	0,010	0,011	0,00370	0,00140	0,00232	0,00300
M. pyogen.	> 0,102	0,0084	0,190	0,800	0,150	0,60	0,240	0,0092	0,021	0,022	0,00740	0,00880	0,00620	0,00900
M. candic.	> 0,102	0,0084	0,114	0,800	0,150	0,32	0,096	0,0046	0,010	0,011	0,00740	0,00880	0,00620	0,00600
Cor. diphther.	0,034	0,0034	0,076	0,160	0,060	0,24	0,192	0,0046	0,010	0,011	0,00046	0,00027	0,00039	0,00030
Cor. pseudodiphth.	> 0,102	0,0084	0,114	0,400	0,090	0,24	0,144	0,0046	0,010	0,011	0,00370	0,00055	0,00310	0,00225
B. typhi	0,034	0,0034	0,342	0,280	0,060	0,24	0,288	0,0069	0,010	0,011	0,01110	0,00880	0,00620	0,00600
B. coli	> 0,102	0,0084	0,304	0,240	0,090	0,16	0,288	0,0092	0,010	0,022	0,01480	0,00880	0,00620	0,00600
B. pneum.	> 0,102	0,0084	0,152	0,160	0,060	0,12	0,288	0,0023	0,008	0,016	0,00740	0,00880	0,00620	0,00600
B. pyocyaneum	< 0,008	0,0025	0,114	0,120	0,060	0,12	0,144	0,0046	0,010	0,011	0,02960	0,01760	0,01240	0,03000
B. vulgare	> 0,102	0,0084	0,304	0,240	0,060	0,24	0,288	0,0092	0,010	0,011	0,01480	0,00880	0,00620	0,01200
V. cholerae	> 0,102	0,0034	0,019	0,020	0,012	0,08	0,010	0,0023	0,008	0,005	0,00370	0,00440	0,00310	0,00300
Globale Toxizität	> 0,962	0,0724	2,185	3,90	1,062	3,04	2,554	0,0621	0,127	0,153	0,10683	0,08882	0,06316	0,08955
Gramrelation	> 0,510 / > 0,450	0,0379 / 0,0345	0,950 / 1,235	2,84 / 1,06	0,720 / 0,342	2,08 / 0,96	1,248 / 1,306	0,0276 / 0,0345	0,071 / 0,056	0,077 / 0,076	0,02543 / 0,08140	0,03162 / 0,05720	0,02286 / 0,04030	0,02655 / 0,06300
Gramindex	1,13	1,10	0,77	2,68	2,10	2,17	0,95	0,80	1,27	1,01	0,31	0,55	0,57	0,42
Spannungsindex	> 12,75 (− 12,75)	3,40	0,22 (−18,0)	40,00 (− 14,0) (+ 5,0)	12,50 (− 7,5)	7,50 (−3,0)	0,33 (− 28,8)	0,50 (−4,0)	2,60	4,40 (− 4,40)	0,016 (+ 16,1)	0,016 (+ 32,6)	0,031 (+ 15,9)	0,010 (+ 30,0) (− 4,0)

Formel und Mol.-Gew.	$Zn(NO_3)_2$ + 6 aq. 297,6 K	$ZnSO_4$ + 7 aq. 287,6 K	$Zn(C_6H_4 \cdot O\text{-}HSO_3)_2$ 412,59 Br	$CdCl_2$ 183,3 K	$CdBr_2$ 272,3 K	CdJ_2 366,1 Br	$Cd(ClO_3)_2$ + 2 aq. 315,3 K	$Cd(NO_3)_2$ + 4 aq. 308,6 K	$CdSO_4$ + $^8/_3$ aq. 256,5 Br	$HgCl_2$ 271,2 K	$HgBr_2$ 360,2 K
B. anthr.	0,00670	0,00700	0,00360	0,0003	0,00009	0,00018	0,00007	0,00015	0,00009	0,00004	0,00005
Sarc. tetrag.	0,00167	0,00350	0,00480	0,0001	0,00009	0,00007	0,00005	0,00004	0,00003	0,00006	0,00014
M. pyogen.	0,00670	0,00700	0,00960	0,0020	0,00034	0,00068	0,00030	0,00015	0,00075	0,00006	0,00021
M. candic.	0,00670	0,00700	0,00960	0,0001	0,00011	0,00009	0,00010	0,00005	0,00005	0,00004	0,00010
Cor. diphther.	0,00042	0,00042	0,00060	0,0001	0,00003	0,00002	0,00003	0,00003	0,00003	0,00002	0,00005
Cor. pseudodiphth.	0,00167	0,00700	0,00480	0,0010	0,00034	0,00025	0,00030	0,00015	0,00003	0,00009	0,00028
B. typhi	0,00670	0,00700	0,00960	0,0054	0,00090	0,00200	0,00320	0,00480	0,00400	0,00013	0,00014
B. coli	0,03350	0,01400	0,02400	0,0040	0,00135	0,00200	0,00320	0,00480	0,00800	0,00009	0,00021
B. pneum.	0.00670	0,00700	0,00960	0,0020	0,00067	0,00200	0,00030	0,00480	0,00400	0,00004	0,00005
B. pyocyaneum	0,03350	0,03500	0,04800	0,0108	0,00370	0,00540	0,01280	0,00640	0,01600	0,00185	0,00210
B. vulgare	0,03350	0,00700	0,02400	0,0108	0,00370	0,00540	0,00640	0,00640	0,01600	0,00013	0,00021
V. cholerae	0,00167	0,00270	0,00480	0,0010	0,00135	0,00100	0,0120	0,00240	0,00400	0,00002	0,00010
Globale Toxizität	0,13943	0,10462	0,15300	0.03760	0,01267	0,01909	0,02795	0,03017	0,05298	0,00257	0,00364
Gramrelation	$\frac{0,02386}{0,11557}$	$\frac{0,03192}{0,07270}$	$\frac{0,03300}{0,12000}$	$\frac{0,00360}{0,03400}$	$\frac{0,00100}{0,01167}$	$\frac{0,00129}{0,01780}$	$\frac{0,00085}{0,02710}$	$\frac{0,00057}{0,02960}$	$\frac{0,00098}{0,05200}$	$\frac{0,00031}{0,00226}$	$\frac{0,00083}{0,00281}$
Gramindex	0,21	0,44	0,27	0,11	0,09	0,07	0,03	0,02	0,02	0,14	0,29
Spannungsindex	0,013 (+ 16,0) (— 20,0)	0,012 (+ 16,7) (— 5,2)	0,012 (+ 16,0) (— 10,0)	0,0091 (+ 20,0) (— 10,8)	0,0080 (+ 11,3) (— 5,5)	0,0039 (+ 34,0) (— 5,4)	0,0024 (+ 10,0) (— 42,7)	0,0047 (+ 5,0)	0,0019 (+ 25,0) (— 4,0)	0,011 (+ 4,5) (— 92,5)	0,024 (+ 5,6) (— 42,0)

Formel und Mol.-Gew.	HgJ_2 454,0	$Hg(CN)_2$ 252,4	$HgCl_2 \cdot 2\,NH_4Cl$ 378,2	$CuCl_2 + 2$ aq. 170,5	$CuSO_4 + 5$ aq. 249,7	$AgNO_3$ 170,0	$AuCl_3$ 339,6	$AuCl_3\,NaCl + 2$ aq. 434,1	Al_2Cl_6 266,9	Al_2J_6 815,3	$Al_2(CN_6)$	$Al_2(SO_4)_3$ 342,4	$Y(NO_3)_3 + 6$ aq. 383,0
	Br	M	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
B. anthr.	0,00005	0,00005	0,00003	0,0059	0,0020	0,00015	0,00045	0,00046	0,0030	0,0024		0,0060	0,010
Sarc. tetrag.	0,00011	0,00010	0,00013	0,0006	0,0008	0,00015	0,00045	0,00046	0,0070	0,0048		0,0060	0,010
M. pyogen.	0,00011	0,00010	0,00013	0,0059	0,0020	0,00015	0,00060	0.00069	0,0070	0,0048		0,0120	0,010
M. candic.	0,00011	0,00010	0,00013	0,0059	0,0020	0,00015	0,00060	0,00069	0,0030	0,0048		0,0060	0,010
Cor. diphther.	0,00005	0,00005	0,00003	0,0030	0,0020	0,00015	0,00007	0,00023	0,0030	0,0024		0,0060	0,010
Cor. pseudodiphth.	0,00011	0,00010	0,00027	0,0030	0,0020	0,00015	0,00030	0,00046	0,0030	0,0048		0,0060	0,010
B. typhi	0,00005	0,00005	0,00013	0,0030	0,0020	0,00015	0,00045	0,00046	0,0070	0,0048		0,0120	0,026
B. coli	0,00011	0,00010	0,00013	0,0059	0,0020	0,00015	0,00045	0,00046	0,0070	0,0048		0,0120	0,026
B. pneum.	0,00005	0,00005	0,00004	0,0059	0,0020	0,00015	0,00030	0,00046	0,0070	0,0048		0,0060	0,010
B. pyocyaneum	0,00088	0,00008	0,00270	0,0059	0,0020	0,00015	0,00225	0,00230	0,0030	0,0048		0,0060	0,010
B. vulgare	0,00011	0,00010	0,00027	0,0059	0,0030	0,00015	0,00060	0,00046	0,0070	0,0048		0,0120	0,156
V. cholerae	0,00005	0,00005	0,00013	0,0004	0,0004	0,00007	0,00060	0,00069	0,0007	0,0024		0,0060	0,010
Globale Toxizität	0,00181	0,00165	0,00416	0,0513	0,0222	0,00172	0,00712	0,00782	0,0577	0,0504		0,0960	0,298
Gramrelation	0,00055 / 0,00126	0,00050 / 0,00115	0,00074 / 0,00342	0,0243 / 0,0270	0,0108 / 0,0114	0,00090 / 0,00082	0,00247 / 0,00465	0,00299 / 0,00483	0,0260 / 0,0317	0,0240 / 0,0264		0,0420 / 0,0540	0,060 / 0,238
Gramindex	0,43	0,43	0,22	0,90	0,95	1,10	0,53	0,62	0.82	0,90		0,78	0,25
Spannungsindex	0,062	0,062	0,012	0,10	0,22	2,0	0,03	0,10	0,43	0,50		0,50	0,06
	(— 16,0)	(— 16,0)	(+ 9,0)	(+ 10,0)	(+ 2,5)	(+ 1,0)	(+ 8,5)	(+ 3,0)	(— 10,0)	(+ 2,0)		(+ 2,0)	(+ 1,0)
			(— 60,0)	(— 14,75)	(— 5,0)	(— 2,1)	(— 7,5)	(— 5,0)	(+ 2,33)	(— 2,0)		(— 2,0)	(— 15,6)

Formel und Mol.-Gew.	$TlCl$ 239,6 K	$TlBr$ 284,1 K	$TlNO_3$ 266,0 K	$TiCl_4$ 189,9 K	$3 ZrO_2 \cdot 2 N_2O_5$ 523,84 K	$CeCl_3 + 7$ aq. 246,4 K	$CeBr_3$ 379,8 K	$Ce_2(SO_4)_3$ 568,2 Sch	$Ce_2(SO_4)_4$ 664,2 Sch	$Ce(NO_3)_3$ 326,03 K	$ThCl_4 + 5$ aq. 464,3 Sch	$Th(NO_3)_4 + 4$ aq. 480,7 K	$PbCl_2$ 277,8 K	$Pb(NO_3)_2$ 331,0 Br
B. anth.	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0032	0,004	0,0120	0,0052	0,0035	0,0030	0,0060	0,0084	0,020	0,0036	0,0090
Sarc. tetrag.	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0032	0,008	0,0160	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0060	0,0126	0,050	>0,0036	0,0120
M. pyogen.	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0104	0,008	0,0200	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0120	0,0126	0,050	>0,0036	0,0300
M. candic.	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0032	0,008	0,0120	0,0520	0,0035	0,0030	0,0060	0,0126	0,020	0,0036	0,0090
Cor. diphther.	>0,0042	0,0035	0,027	0,0032	0,004	0,0120	0,0052	0,0035	0,0030	0,0060	0,0126	0,020	0,0036	0,0090
Cor. pseudodiphth.	0,0042	0,0035	0,012	0,0032	0,004	0,0120	0,0052	0,0035	0,0030	0,0060	0,0126	0,020	0,0036	0,0090
B. typhi	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0032	0,008	0,0200	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0060	0,0126	0,050	>0,0036	0,0120
B. coli	>0,0042	>0,0035	0,008	0,0052	0,008	0,0200	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0060	0,0126	0,050	>0,0036	0,0300
B. pneum.	0,0042	>0,0035	0,006	0,0052	0,008	0,0200	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0060	0,0126	0,050	>0,0036	0,0120
B. pyocyaneum	0,0042	0,0035	0,003	0,0042	0,008	0,0200	0,0260	>0,0070	0,0030	0,0060	0,0126	0,050	>0,0036	0,0120
B. vulgare	>0,0042	>0,0035	>0,038	0,0042	0,008	0,0200	0,0520	>0,0070	0,0030	0,0120	0,0126	0,050	>0,0036	0,0120
V. cholerae	0,0042	>0,0035	0,002	0,0021	0,004	0,0080	0,0260	0,0017	0,0030	0,0060	0,0084	0,020	0,0036	0,0060
Globale Toxizität	>0,0524	>0,0420	>0,285	0,0505	0,080	0,1920	0,4316	>0,0647	0,0360	0,0840	0,1428	0,450	>0,0432	0,1620
Gramrelation			>0,190	0,0264	0,036	0,0840	0,1716	>0,0280	0,0180	0,0420	0,0714	0,180		0,0780
			>0,095	0,0241	0,044	0,1080	0,2600	>0,0367	0,0180	0,0420	0,0714	0,270		0,0840
Gramindex			>2,00	1,09	0,82	0,77	0,66	0,76	1,00	1,00	1,00	0,67		0,93
Spannungsindex			19,00	5,0	0,50	0,60	0,10	<0,50	1,00	2,00	1,50	0,40		0,30
			(+3,1)	(+3,2)	(+2,0)	(+1,67)	(+10,0)	(+2,0)	(+1,0)	(+2,0)	(+1,5)	(+2,5)		(+3,3)
			(—19,0)	(—2,5)	(—2,0)	(—2,5)	(—2,0)	(—4,1)	(—1,0)	(—2,0)	(—1,5)	(—2,5)		(—5,0)

Formel und Mol.-Gew.	$NbOF_3 \cdot 2KF$ + aq. 300,7	$C_4H_4O_6 \cdot SbO \cdot K$ + $^1/_2$ aq. 332,2	BiJ_3 589,1	$CrCl_3$ 123,0	UO_2Br_2 431,5	UO_2-$(C_2H_3O_2)_2$ + 2 aq. 425,6	$MnCl_2$ + 4 aq. 198,0	$MnSO_4$ + 4 aq. 223,1	$FeCl_2$ + 4 aq. 199,0	$FeBr_2$ + 4 aq. 288,0	$FeSO_4$ 152,0	$FeSO_4$-$(NH_4)_2$-SO_4 + 6 aq. 392,4	Fe_2Cl_6 324,7	$FeNH_4$-$(SO_4)_2$ + 12 aq. 482,0
	K	K	Sch	K	K	Br	M	K	K	K	K	K	K	K
B. anthr.	0,0033	0,00005	0,0044	0,011	0,0069	0,0103	0,035	0,088	0,008	0,0136	0,020	0,0150	0,0048	0,005
Sarc. tetrag.	0,0033	0,00075	0,0088	0,013	0,0138	0,0138	0,100	0,088	0,017	0,0136	0,066	0,0150	0,0048	0,006
M. pyogen.	0,0050	0,00075	>0,0088	0,032	0,0138	0,0138	0,100	0,088	0,017	0,0136	0,066	0,0150	0,0150	0,010
M. candic.	0,0067	0,00112	0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,100	0,154	0,008	0,0136	0,020	0,0150	0,0048	0,004
Cor. diphther.	0,0033	0,00005	0,0044	0,011	0,0069	0,0138	0,020	0,008	0,008	0,0136	0,020	0,0150	0,0030	0,006
Cor. pseudodipthth.	0,0033	0,00010	0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,020	0,088	0,008	0,0136	0,020	0,0150	0,0048	0,006
B. typhi	0,0067	0,00112	0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,050	0,044	0,017	0,0136	0,066	0,0150	0,0112	0,006
B. coli	0,0067	0,00150	>0,0088	0,016	0,0138	0,0138	0,150	0,308	0,017	0,0136	0,066	0,0200	0,0150	0,010
B. pneum.	0,0067	0,00075	>0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,150	0,176	0,017	0,0136	0,066	0,0150	0,0048	0,006
B. pyocyaneum	0,0067	0,00112	0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,075	0,088	0,008	0,0136	0,066	0,0150	0,0048	0,006
B. vulgare	0,0067	0,00300	>0,0088	0,011	0,0138	0,0138	0,100	0,176	0,017	0,0136	0,066	0,0150	0,0112	0,010
V. cholerae	0,0033	0,00028	0,0088	0,002	0,0046	0,0069	0,005	0,004	0,008	0,0068	0,020	0,0075	0,0048	0,004
Globale Toxizität	0,0617	0,01059	>0,0968	0,151	0,1426	0,1552	0,905	1,310	0,152	0,1564	0,562	0,1775	0,0890	0,079
Gramrelation	0,0250	0,00282	>0,0440	0,089	0,0690	0,0793	0,375	0,514	0,068	0,0816	0,212	0,0900	0,0372	0,037
	0,0367	0,00777	>0,0528	0,062	0,0736	0,0759	0,530	0,796	0,084	0,0748	0,350	0,0875	0,0518	0,042
Gramindex	0,68	0,36	<0,83	1,44	0,93	1,04	0,71	0,64	0,81	1,09	0,60	1,03	0,72	0,88
Spannungsindex	0,50	0,017	<0,50	16,00	0,50	2 00	0,13	0,026	0,47	2,00	0,30	2,00	0,20	0,40
	(+2,0)	(+22,4)	(+2,0)	(+3,0)	(+2,0)	(+1,2)	(+5,0)	(+19,2)	(+2,0)	(+1,0)	(+3,3)	(+1,0)	(+5,0)	(+2,5)
	(−2,0)	(−10,7)	(−2,0)	(−8,0)	(−3,0)	(−2,0)	(−30,0)	(−77,0)	(−2,0)	(−2,0)	(−3,3)	(−2,0)	(−3,1)	(−2,5)

Formel und Mol.-Gew.	$NiCl_2$ + 6 aq. 237,7	$NiBr_2$ + 3 aq. 266,5	$NiSO_4$ + 7 aq. 280,9	$Ni(NO_3)_2$ + 6 aq. 290,9	$CoCl_2$ + 6 aq. 238,0	$CoBr_2$ + 6 aq. 326,81	CoJ_2 + aq. 330,81	CoF_2 + 2 aq. 132,97	$Co(SCN)_2$ + 1/2 aq. 184,2	$Co(ClO_3)_2$ + 6 aq. 334,0	$CoSO_4$ + 7 aq. 281,2	$Co(NO_3)_2$ + 6 aq. 291,2	Roseolo-Chlor. 537,4
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
B. anthr.	0,0021	0,0029	0,0009	0,0025	0,0015	0,0022	0,0015	0,0027	0,0011	0,0007	0,0007	0,0008	0,0018
Sarc. tetrag.	0,0042	0,0039	0,0018	0,0034	0,0005	0,0007	0,0015	0,0019	0,0011	0,0007	0,0009	0,0006	0,0018
M. pyogen.	0,0042	0,0039	0,0036	0,0034	0,0015	0,0011	0,0015	0,0057	0,0011	0,0007	0,0009	0,0008	0,0018
M. candic.	0,0042	0,0039	0,0036	0,0068	0,0020	0,0015	0,0015	0,0038	0,0018	0,0015	0,0026	0,0008	0,0018
Cor. diphther.	0,0042	0,0039	0,0036	0,0034	0,0005	0,0015	0,0015	0,0019	0,0014	0,0007	0,0009	0,0017	0,0036
Cor. pseudodiphth.	0,0031	0,0039	0,0018	0,0025	0,0005	0,0011	0,0011	0,0019	0,0008	0,0005	0,0007	0,0006	0,0013
B. typhi	0,0042	0,0039	0,0018	0,0051	0,0015	0,0022	0,0022	0,0038	0,0036	0,0022	0,0026	0,0025	0,0027
B. coli	0,0042	0,0058	0,0054	0,0051	0,0030	0,0045	0,0030	0,0057	0,0036	0,0022	0,0035	0,0034	0,0036
B. pneum.	0,0042	0,0039	0,0018	0,0034	0,0015	0,0011	0,0030	0,0057	0,0018	0,0022	0,0026	0,0013	0,0013
B. pyocyaneum	0,0042	0,0039	0,0018	0,0034	0,0042	0,0045	0,0060	0,0075	0,0054	0,0030	0,0035	0,0025	0,0036
B. vulgare	0,0042	0,0039	0,0072	0,0068	0,0042	0,0022	0,0060	0,0075	0,0018	0,0011	0,0026	0,0025	0,0018
V. cholerae	0,0016	0,0015	0,0004	0,0012	0,0004	0,0011	0,0001	0,0014	0,0014	0,0007	0,0003	0,0004	0,0018
Globale Toxizität	0,0446	0,0443	0,0337	0,0470	0,0213	0,0237	0,0289	0,0497	0,0252	0,0162	0,0218	0,0379	0,0269
Gramrelation	0,0220 / 0,0226	0,0214 / 0,0229	0,0153 / 0,0184	0,0220 / 0,0250	0,0065 / 0,0148	0,0081 / 0,0156	0,0086 / 0,0203	0,0179 / 0,0316	0,0076 / 0,0176	0,0048 / 0,0114	0,0067 / 0,0151	0,0053 / 0,0126	0,0121 / 0,0148
Gramindex	0,97	0,93	0,83	0,88	0,44	0,52	0,42	0,56	0,43	0,42	0,44	0,42	0,82
Spannungsindex	0,75	0,50	0,25	0,36	0,12	0,16	0,18	0,25	0,15	0,16	0,20	0,18	0,16
	(+ 2,0)	(+ 1,34)	(+ 4,0)	(+ 2,7)	(+ 4,0)	(+ 3,0)	(+ 1,36)	(+ 3,0)	(+ 2,25)	(+ 3,0)	(+ 3,7)	(+ 2,8)	(+ 2,8)
	(— 2,6)	(— 3,8)	(— 18,0)	(— 5,7)	(— 10,5)	(— 4,0)	(— 60,0)	(— 5,4)	(— 3,85)	(— 4,3)	(— 11,7)	(— 8,5)	(— 2,8)

Formel und Mol.-Gew.	Luteolo-Chlor. 535,3 K	Purpureo-lo-Chlor. 501,4 K	$Co(NH_3)_4$-CO_3NO_3 + ½ aq. 258,12 K	$Co(NH_3)_3$-$(NO_3)_3$ 296,1 K	$Co(NH_3)_2$-$(NO_2)_4K$ 316,18 K	$Co(SCN)_2$-$2NH_4$-SCN + 4 aq. 399.6 K	CoK_3-$(CN)_6$ 322,7 K	$PdCl_4$·$2NH_4Cl$ 354,9 K	$PtCl_4$ + 5 aq. 426,7 K	$Nd(NO_3)_3$ + 6 aq. 438,43 K	$Pr(NO_3)_3$ + 6 aq. 434,73 K	HCl 36,0 K	NaOH 40,1 K
B. anthr.	0,0018	0,0020	0,0060	0,0024	0,0032	0,0018	1,000	0,0028	0,00023	0,009		0,010	0,125
Sarc. tetrag.	0,0018	0,0008	0,0040	0,0014	0,0032	0,0009	1,000	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,062
M. pyogen.	0,0180	0,0040	0,0040	0,0034	0,0064	0,0025	> 1,400	0,0028	0,00034	0,023		0,040	0,125
M. candic.	0,0018	0,0040	0,0040	0,0034	0,0064	0,0025	> 1,400	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,125
Cor. diphther.	0,0180	0,0040	0,0080	0,0034	0,0064	0,0012	0,580	0,0028	0,00007	0,023		0,010	0,062
Cor. pseudodiphth.	0,0027	0,0014	0,0030	0,0024	0,0022	0,0012	1,000	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,125
B. typhi	0,0027	0,0030	0,0060	0,0100	0,0032	0,0012	0,174	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,062
B. coli	0,0720	0,0060	0,0080	0,0136	0,0096	0,0025	0,435	0,0028	0,00023	0,023		0,040	0,062
B. pneum.	0,0054	0,0030	0,0060	0,0034	0,0032	0,0009	0,232	0,0028	0,00015	0,023		0,020	0,062
B. pyocyaneum	0,0126	0,0040	0,0080	0,0136	0,0064	0,0025	0,435	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,125
B. vulgare	0,0720	0,0040	0,0040	0,0034	0,0048	0,0025	0,580	0,0028	0,00023	0,023		0,020	0,125
V. cholerae	0,0018	0,0020	0,0030	0,0014	0,0013	0,0009	0,348	0,0028	0,00015	0,016		0,010	0,125
Globale Toxizität	0,2106	0,0382	0,0640	0,0618	0,0563	0,0207	> 8,584	0,0336	0,00255	0,255		0,250	1,187
Gramrelation	0,0441 / 0,1665	0,0162 / 0,0220	0,0290 / 0,0350	0,0164 / 0,0454	0,0278 / 0,0285	0,0102 / 0,0105	> 6,380 / 2,204	0,0168 / 0,0168	0,00133 / 0,00122	0,124 / 0,131		0,120 / 0,130	0,625 / 0,562
Gramindex	0,26	0,74	0,83	0,36	0,98	0,97	> 2,89	1,00	1,09	0,95		0,92	1,11
Spannungsindex	0,025	0,13	0,37	0,10	0,23	0,36	> 8,0	1,00	2,20	0,39		0,25	2,00
	(+ 10,0)	(+ 5,0)	(+ 2,7)	(+ 2,4)	(+ 2,9)	(+ 2,8)	(+ 2,4)	(+ 1,0)	(+ 5,0)	(+ 2,5)		(+ 4,0)	(+ 2,0)
	(— 40,0)	(— 3,0)	(— 2,7)	(— 9,7)	(— 7,4)	(— 2,8)	(— 3,3)	(— 1,0)	(- 1,5)	(— 1,4)		(— 4,0)	(— 2,0)

Literatur

(soweit nicht bereits in der I. Mitteilung angeführt).

NB. Die etwaige Unvollständigkeit dieser Zusammenstellung sowie der Literaturhinweise im Text möge ihre Entschuldigung finden in den ungünstigen Umständen, unter denen diese Mitteilung niedergeschrieben wurde — zu Kriegszeiten in einem abseits gelegenen Spital.

Anderes, Diese Zeitschr. Bd. 45. 1908. S. 667.
Anderson and Mc Clintic, Treas. Dep. Publ. Health Serv. Hyg. Labor. Bull. No. 82. 1912. p. 1—34.
Athanasiu et Langlois, Compt. rend. Soc. de Biol. T. 47. p. 391, 496.
Bechhold, H., Münch. med. Wochenschr. 1914. No. 37. S. 1929—1930.
Benecke, W., Ber. d. Deutsch. botan. Ges. Bd. 25. 1907. S. 322.
Benians, T. H. C., Journ. of Pathol. and Bacter. Vol. 17. 1912. p. 199. 211.
Bethe, Pflüg. Arch. Bd. 127. 1909. S. 219.
— Zeitschr. f. Chemother. Orig. Bd. 2. 1913. S. 28—49.
Biernacki, Pflüg. Arch. Bd. 49.
Blake, zit. bei S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese. 3. Aufl. 1912. S. 12—15, 18—19.
Botkin, Ibid. S. 19—21.
Bouchardat u. Stewart Cooper, zit. bei S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese. 3. Aufl. 1912. S. 15.
Brodsky, I.-Diss. Zürich 1908. zit. bei Hoeber, S. 511.
Browning, C. H. and Gilmour W., Journ. of Pathol. and Bacteriol. Vol. 18. 1913. p. 144—145.
Bürgi E., Art. Chemische Desinfektionslehre in Kolle-Wassermanns Handb. 2. Aufl. Bd. 3. S. 543—582.
Buxton, B. H., u. Teague, O., Zeitschr. für physik. Chemie. Bd. 37. 1906. S. 47—63.
Chick, H. and Martin, H., Journ. of Hyg. Vol. 8. 1908. No. 5.
Churchman, J. W., Journ. of experim. Medic. Vol. 16. 1911. p. 221—247.
— Ibid. Vol. 18. 1913. p. 187—189.
— Ibid. Vol. 17. 1913. 337—378.
— and Michael, W. H., Ibid. Vol. 16. 1912. p. 822—830.
Clark, zit. bei Hoeber, S. 478. 480; Journ. of physic. Chemistry. Vol. 3. 1899. p. 263.
Croner, F., Lehrbuch der Desinfektion. Leipzig, Klinkhardt. 1913.
Dreser, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32. 1893. S. 456.
Eisenberg, Ph., Diese Zeitschr. Bd. 71. 1913. S. 420—503.
— Art. „Ueber Bakterienfärbung", „Vitale Färbung der Bakterien" im „Handbuch d. bakteriologischen Technik" von Kraus u. Uhlenhuth.
Fermi, C., Diese Zeitschr. Bd. 23. 1898. S. 208—273.
— Desinfektion. Bd. 2. 1909. S. 361—382.
Frei, W., Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. 15. 1914. S. 407—426.
— u. Margadant, Ch., Ibid. S. 273—384.
Freundlich, H., Kapillarchemie. Leipzig 1909. S. 54. 410. 418.
Gardenghi, G. F., Giorn. d. R. Soc. Ital. d'Igiene. Vol. 32. 1910. p. 329—377.
Geppert, Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 246.
— Deutsch. med. Wochenschr. 1891. S. 797. 1065.
Gottschlich, E., Art. Desinfektionslehre in Kolle-Wassermanns Handb. 2. Aufl. Bd. 3. S. 443—542.
Graßberger, R., Die Desinfektion in Theorie u. Praxis. Leipzig. S. Hirzel. 1913.
Gruber, M., Diese Zeitschr. Bd. 11. 1892. S. 115.
Grützner, Pflüg. Arch. Bd. 53. 1893. S. 83.; Bd. 58. 1894. S. 69.
Hamburger, H., Untersuchungen über Pagozyten. Wiesbaden. Bergmann. 1912.
— u. Bubanovic, Fr., Arch. internat. de Physiol. T. 10. 1910. p. 1—36.
Hammer u. Feitter, zit. nach Graßberger. S. 65.
Hardy, Journ. of Physiol. Vol. 26. 1899. p. 301.
Hehewert, zit. nach Graßberger. S. 65.
Herbst, C., Arch. f. Entwickelungsmechanik. Bd. 5. 1897. S. 650; Bd. 7. 1898. S. 486; Bd. 11. 1901. S. 617; Bd. 17. 1904. S. 306.
Hoeber, R., Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. Leipzig. Berlin. Engelmann. 1914.
Hofmeister, F. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 28. 1891. S. 210.
Hüne, Diese Zeitschr. Bd. 38. 1908. S. 135.
Isabolinsky, M. u. Smoljan L., Diese Zeitschr. Bd. 37. S. 413—427. 1914.
Jacobsthal u. Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1914. No. 37. S. 1947.
Kämmerer, H., Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1914; Deutsche med. Wochenschr. 1914. No. 22. S. 1140.
Kendall, A. J. and Eduards M. R., Journ. of inf. Diseas. Vol. 8. 1911. p. 250—257.
Koltzoff, N. K., Pflüg. Arch. Bd. 149. 1913. S. 327—363.

Kozawa S., Biochem. Zeitschr. Bd. 60. 1914. S. 231—256.
Lancet-Commission, Lancet. 1909. Vol. 2. No. 21. p. 9. 1515.
Lewandowski, F., Arch. f. Hyg. Bd. 49. 1904. S. 47—61.
Lillie, R., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 17. 1906. p. 89—141. Vol. 26. 1909. p. 459—492. Vol. 26. 1910. p. 106—133.
Loeb, J., Art. Ueber physiol. Ionenwirkungen im Handb., d. Biochemie v. Oppenheimer. Bd. 2. S. 104—141.
Loew, O., Biochem. Zeitschr. Bd. 38. 1912. S. 226—243.
Lucksch, F., Wien. Klin. Wochenschr. 1911. No. 20. S. 701—703.
Maillard, L., Journ. de Physiol. et de Path. gén. T. 1. 1899. p. 651. 673.
Mansfeld, G. u. Bosányi S., Pflüg. Arch. Bd. 152. 1913. S. 75—80.
Masing, E., Pflüg. Arch. Bd. 149. 1912. S. 227—249.
Maxwell, S. S., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 13. 1905. p. 154—170.
Matthews, A., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 10. 1904. p. 290—323.
— Ibid. Vol. 11. 1904. p. 237—249. 455—495.
— Ibid. Vol. 12. 1905. p. 419—443. Vol. 14. 1905. p. 203—230.
Miculcich, M., Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. No. 12.
Mines, G. R., Procced. Physiol. Soc. 1910. Dec. 17.
— Journ. of Physiol. Vol. 40. 1910. p. 327—346.
Morgenroth, J. u. Bumke E., Deutsch. med. Wochenschr. 1914. No. 11.
Neufeld, F. u. Schiemann, Diese Zeitschr. I. Abt. Ref. Bd 57. 1913. Beiheft. S. 183—193.
Nicolle, M., Anral. de l'Inst. Past. 1907.
Osterhout, Journ. of biol. Chemistry. Vol. 1 1905. p. 363. Botan. Gazette. Vol. 42. 127. 1906. Vol. 44. 1907. p. 259. Vol. 45. 1908. 1912. p. 532.
Ottolenghi, D., Desinfektion. Bd. 1. 1908. S. 211. Bd. 2. 1909. S. 104. Bd. 3. 1910. S. 73.
Overton, E., Pflüg. Arch. Bd. 105. 1904. S. 176.
Paul, Th. u. Prall, Arch. a. d. Kais. Ges.-Amte Bd. 26. 1907. S. 37.
Pauli, W., Pflüg. Arch. Bd. 78 1899. S. 315. — Hofmeist. Beitr. Bd. 5. S. 1903. 27.
Pettersson, A., Arch. f. Hyg. Bd. 37. 1900. S. 171—238.
Port, F., Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 99. 1910. S. 259—272. Bd. 103. 1911. S. 481—487.
Posternak, S., Annal de l'Inst. Pasteur. T. 15. 1901. p. 85.
Přibram, E., Diese Zeitschr. I. Abt. Ref. Bd. 54. 1912. Beiheft.
Rankin.
Reichert, F., Beiträge zur Gramfärbung. I.-Diss. Heidelberg. 1913.
Richards, F. W., Amer. Chem. Journ. Vol. 20. 1898. p. 121. — Journ. of Phys. Chemistry. Vol. 4. 1900. p. 207.
Richet, Ch., Arch. internat. de Physiol. Vol. 10. 1910. p. 208—223.
Rideal-Walker, Journ. of the Sanatory Inst. Vol. 24. 1903. p. 123.
Ringer, G., zit. bei Hoeber. S. 522. 540.
Robertson, T. B., Die physikalische Chemie der Proteine. Dresden. Steinkopff. 1912.
— Journ. of biolog. Chemistry. Vol. 4. 1908. p. 1—34.
Roß, O., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 15. 1912. S. 487—505.
Sabbatani, L., Arch. ital. de Biol. T. 44. 1905. p. 215. — Arch. di Fisiol Vol 3. 1900.
Samec, Kolloidchem. Beihefte. Bd. 3. 1912. S. 1. — Internat.-Zeitschr. f. phys. chem. Biol. Bd. 1. 1914. S. 177.
Schade, H., Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 14. 1913. S. 1—29.
Scheurlen u. Spiro, H., Münch. med. Wochensch. 1897. S. 81.
Schulz, Pflüg. Arch. Bd. 42. 1888.
Schneider, H., Desinfektion. Bd. 5. 1912.
Schiemann, O., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. Bd. 24. 1914. S. 1—21.
— u. Ishiwara T., Zeitschr. f. Hyg. Bd. 77. 1914. S. 49—100.
Spaeth, R. A., Journ. of exper. Zool. Vol. 15. 1913. p. 527.
Spengler, C., Zeitschr f. Hyg., Bd. 40. 1902.
Stadler, Arch. f. Hyg. Bd. 73. 1911. S. 195.
Stevens, F. L., Botanical Gazette, Vol. 16. 1898. p. 377.
Straub, W., Verhdlg. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Aerzte. 1913. Bd. 1. S. 192.
Tamura S., Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 89. 1914. S. 289—303.
Teruuchi, Communic. de l'Instit. sérothér. de l'Etat danois. T 3. 1909.
Towle, Cl. W., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 12. 1905. p. 220—236.
Traube, Mengarini M., u. Scala A., Biochem. Zeitschr. Bd. 17. 1909. S. 443—489.
Trendelenburg, P., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 69. 1912. S. 79.
Vernon, H. M., Journ. of Physiol. Bd. 47. 1913. S. 15—29.
Wladimiroff, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891.
Woodruff, L. L., u. Bunzel H. H., Amer. Journ. of Physiol. Vol. 25. 1909. p. 190—194.
Wright, A. E., Lancet., 1912. T. 14—21. December.

Bevor ich schließe, möchte ich nicht verfehlen, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. R. Pfeiffer, dessen freundliche und verständnisvolle Unterstützung die Durchführung dieser Untersuchungen ermöglicht hat, und dessen Besprechungen ich manche wertvolle Anregung verdanke, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.
Eine kurze Zusammenfassung der hier dargestellten Befunde, ebenso der fortgesetzten Untersuchungen über organische Verbindungen findet sich in meinem Vortrage, der in der Wiener med. Wochensch. 1916 (Beil. Militärarzt, Nr. 25) abgedruckt ist. (G. C.)

Inhalt.

Eckstein, Fritz, Zur Systematik der einheimischen Stechmücken, S. 57.

Eisenberg, Philipp, Untersuchungen über spezifische Desinfektionsvorgänge. II. Mitteilung: Ueber die Wirkung von Salzen und Ionen auf Bakterien, S. 69.

Stern, Wilhelm, Ueber die Pentosespaltung der Bakterien der Typhus-Paratyphus-Gruppe, S. 49.

An die Herren Mitarbeiter!

Da die jetzigen Verhältnisse in den Druckereien, vor allen Dingen aber die sich empfindlich bemerkbar machende Papierknappheit, das Erscheinen auch der wissenschaftlichen Zeitschriften unliebsam beeinflussen, sehen sich die Unterzeichneten veranlaßt, an die Herren Mitarbeiter die Bitte zu richten, sich bei der Abfassung ihrer Arbeiten auf das unbedingt Notwendige und wirklich Neue zu beschränken und die Manuskripte recht deutlich, am besten mit der Schreibmaschine, zu schreiben.

Es ist, wenn ein regelmäßiges und vor allen Dingen auch rasches Erscheinen der eingelieferten Abhandlungen ermöglicht werden soll, mit größter Sorgfalt auf folgende Punkte zu achten:

1) Arbeiten, die einen Umfang von mehr als $2^1/_2$ Druckbogen ergeben, sind unbedingt zu vermeiden. Es empfiehlt sich daher, sich den gegenwärtigen Verhältnissen durch möglichste Kürze anzupassen.

2) Abbildungen im Texte, vor allen Dingen aber Tafeln, sind auf das Allernötigste zu beschränken, wobei noch darauf zu achten ist, daß ein möglichst einfaches Reproduktionsverfahren gewährleistet ist.

3) Umfangreiche Literaturangaben, geschichtliche Einleitungen, Krankengeschichten, allzu eingehende Beschreibungen von Präparaten, umfangreiche Tabellen, Kurven, Sektionsprotokolle usw. sind möglichst zu vermeiden oder müssen unter Umständen von der Redaktion gekürzt oder gestrichen werden.

4) Die Zahl der Sonderabzüge ist mit Rücksicht auf die große Papiernot möglichst auf die vom Verlage vorgesehene Anzahl von 20 Exemplaren zu beschränken.

Verlag und Redaktion
des Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 3/4.
Ausgegeben am 11. November 1918.

Ueber Niveaubildung bei aërophilen Sporenbildnern und denitrifizierenden Bakterien.

[Aus dem k. k. bakteriologischen Feldlaboratorium No. 79 in Tarnów (Galizien).]

Von Dr. **Philipp Eisenberg,**
k. k. Ldst.-Oberarzt, Vorstand des Laboratoriums.

Mit 4 Figuren im Text.

Gelegentlich einer Blutuntersuchung auf Typhus wurde ein aus Blutgalle gezüchteter Bazillenstamm, der als zur Wurzelbazillengruppe gehörig sich erwies, auf Neutralrotagar gebracht und dabei gewisse eigentümliche Erscheinungen festgestellt, die Gegenstand dieser kurzen Mitteilung sein sollen.

Den Neutralrotagar pflege ich bereits seit langer Zeit in folgender Weise herzustellen: gewöhnlicher, schwach alkalischer Fleischwasserpeptonagar wird mit der 4—5-fachen Menge 1-proz. Traubenzuckerbouillon vermischt und pro 100 ccm mit 4 ccm einer 0,5-proz. sterilen wässerigen Neutralrotlösung versetzt, so daß eine Farbstoffkonzentration $^1/_{50000}$ im Nährboden resultiert. Der Traubenzuckerzusatz bezweckt die Kombination der Gärungsprobe mit der Reduktionsprobe. Die schwache Agarkonzentration von 0,5 Proz. habe ich, in Bestätigung von Oldekop, als reaktionsbeschleunigend gefunden. Gegenüber dem gewöhnlich gebräuchlichen Neutralrotzusatz (nach verschiedenen Vorschriften 3 Prom. bis 2 Proz. einer kaltgesättigten Lösung gleich einer Konzentration $^1/_{2000}$ — $^1/_{10000}$) hat der von mir gebrauchte, schwache Zusatz den Vorzug, daß die Reaktion deutlicher und früher auftritt, ohne an Schönheit einzubüßen; auch ist sie empfindlicher, indem auch schwach reduzierende Stämme zur Geltung kommen, während bei starkem Zusatz die geringe reduzierte Farbstoffmenge von der Nuance des unverändert gebliebenen Farbstoffes verdeckt wird. Der Nährboden wird bei uns (ebenso wie bei Přibram) in schmale Widal-Reagenzgläser (8 × 100 mm) verfüllt, so daß nicht mehr als 1 ccm pro Röhrchen gebraucht wird und der Nährboden bequem in 1 Minute in der Bunsen-Flamme verflüssigt werden kann [1]).

Wird nun unser Bazillus im Neutralrotagar als Schüttelkultur verteilt, so bekommt man nach 18—20-stündiger Bebrütung bei 37° folgendes Bild zu sehen: Oben eine ziemlich dicke, glatte Haut, darunter ist der Agar in einer Tiefe von 12—15 mm reduziert, unmittelbar unter der Oberflächenhaut ist der Nährboden klar; in einer Tiefe von etwa 5—8 mm sieht man eine mehr oder weniger scharf sich abhebende, meist papierdünne Trübungsplatte. Im restlichen Nährboden entweder

1) Die hier geschilderte Herstellungsweise wurde im Jahre 1912 auf meine Anregung im Breslauer Hygienischen Institut eingeführt. Königsfeld, der als Assistent sie dort selbst kennen gelernt hat, hat dieselbe in einer neueren Arbeit erwähnt München. med. Wochenschr. 1915. S. 132).

keine Kolonien zu sehen oder nur ganz vereinzelte; in den obersten Schichten spärliche Gasbildung. Bei weiterer Bebrütung sieht man, daß die Trübungsplatte allmählich in der Agarsäule hinunterrückt, um etwa 3—6 mm pro Tag, wobei sie entweder dichter und kompakter wird, oder aber verschwommener und höher. Bei diesem Vorrücken verschwindet die ursprüngliche Trübung, zuweilen jedoch bleibt dieselbe bestehen, während eine neue weiter unten zum Vorschein kommt. Nach 5—7 Tagen kann man auf diese Weise zuweilen bis zu 3 Trübungsplatten übereinander mit Intervallen von 2—10 mm zu sehen bekommen.

Um den Mechanismus der merkwürdigen Erscheinung aufzuklären, wurden verschieden modifizierte Züchtungsversuche unternommen. Es wurden zuerst Schüttelkulturen in unverdünntem, gewöhnlichem 3-proz. Agar (ohne Neutralrot und Traubenzucker), sodann in ebensolchem, verdünnt auf das Doppelte, 4-, 6- und 8-fache mit gewöhnlicher Bouillon. Ueberall wurde Niveaubildung vermißt. Wurde dagegen der Agar auf das 6-fache mit Traubenzuckerbouillon verdünnt, so trat ein schönes, scharf abgeschnittenes Niveau auf. Unverdünnter sowie verdünnter Agar, mit Neutralrot versetzt, ergaben ebenso kein Niveau, wie ungefärbter Agar. Unverdünnter Agar, mit Traubenzucker versetzt, gibt wohl Niveaubildung, jedoch undeutliche und unscharfe. Es folgt aus diesen Versuchen, daß das Neutralrot für die Niveaubildung belanglos ist, daß dieselbe in verdünntem Agar deutlicher zutage tritt, als in unverdünntem, sowie daß zwischen Traubenzucker und Niveaubildung ein enger Zusammenhang zu bestehen scheint.

Die Tatsache, daß ohne Traubenzucker kein Niveau gebildet wird und auch kein Wachstum unterhalb der Oberflächenhaut zu bemerken ist, würde dafür sprechen, daß unser Bazillus, der, wie andere aërobe Sporenbildner, ziemlich stark aërophil ist, in Gegenwart von Zucker ein herabgesetztes Sauerstoffbedürfnis an den Tag legt. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß Kulturen in zuckerfreier Bouillon unter einem starken Oberflächenhäutchen eine ganz klare Bouillon aufweisen, während Traubenzuckerbouillon unter dem Häutchen diffus getrübt ist. Wird gewöhnliche Bouillon mit flüssigem Paraffin von Luftzutritt abgeschlossen, so unterbleibt jegliches sichtbare Wachstum, Traubenzuckerbouillon zeigt unter diesen Umständen merkliches Wachstnm, wenn auch schwächer als im offenen Kontrollröhrchen.

Wir haben es also mit der interessanten Erscheinung zu tun, daß bei Darbietung von Traubenzucker die Toleranz für Sauerstoffentzug steigt. Ein solches Verhalten ist für andere Bakterienarten schon mehrfach festgestellt worden. Nach Zopf gedeiht das Bact. vernicosum anaërob nur bei Zuckerzufuhr. Beim B. coli, B. pneumoniae, B. vulgare (Proteus), B. suipestifer fand man, daß dieselben bei Luftzutritt in gewöhnlichem Fleischwasser gut wachsen, bei Luftabschluß aber nur, wenn man ihnen noch Zucker darbietet. Ritter fand, daß Bac. asterosporus, B. prodigiosum, B. coli, B. vulgare, B. cloacae auf einer Peptonsalzlösung anaërob nur dann gedeihen, wenn ihnen Zucker, Mannit, Apfelsäure (nicht aber Glyzerin, Erythrit, andere organische Säuren) zur Verfügung stehen. Das B. formicicum gedeiht ebenfalls anaërob nur in Nährlösungen, die Traubenzucker, Milchzucker, Galaktose oder Mannit enthalten, Rohrzucker dagegen ist nicht imstande, Anaërobiose zu ermöglichen (Omelianski). Endlich weiß man von denitrifizierenden Bakterien, daß dieselben, sonst stark aërophil, bei Nitrat- bzw. Nitritzusatz anaërob wachsen können.

Es wurde sodann versucht, den Traubenzucker mit anderen Zucker- bzw. Alkoholarten zu substituieren. Neben Dextrose erwies sich Lävulose und Saccharose als besonders geeignet zur Ermöglichung der Niveaubildung, weniger sicher Mannit, Maltose und Arabinose, während Laktose, Erythrit, Dulzit, Rhamnose, Galaktose, Raffinose, Xylose, Inulin, Glyzerin sowie das Glykosid Aesculin sich als ungeeignet gezeigt haben. Mit der Zuckerkonzentration kann bis 1—2 Prom. heruntergegangen werden, doch ist 1—2-proz. Gehalt für die deutliche Ausprägung des Phänomens günstiger.

Wir müssen uns nunmehr die Frage vorlegen, was die Niveaubildung bedeutet, wieso sie zustande kommt, und warum das Niveau nach unten wandert. Geotaktische Einflüsse können als Ursache nicht in Betracht gezogen werden. Nehmen wir 3 in gleicher Weise hergestellte Schüttelkulturen in Traubenzucker-Neutralrotagar und stellen wir nach Erstarren

Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

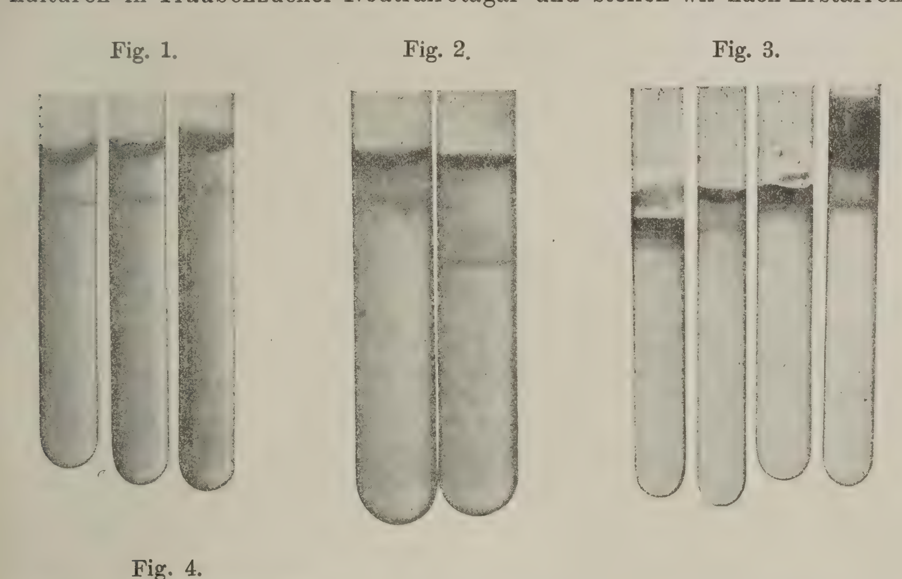


Fig. 4.

Die Abbildungen (Fig. 1—4) sind Wiedergaben von Photogrammen, die ich dem freundlichen Entgegenkommen und der kundigen Hand des Herrn Privatdozent Dr. R. Weigl (aus Lemberg) verdanke.

Fig. 1—3 sind Wiedergaben von hochgeschichteten Zuckeragarröhrchen, beimpft mit aërophilen Sporenbildnern nach 2—4-tägiger Bebrütung (nat. Größe).

Fig. 4 zeigt bei 4-facher Vergrößerung schöne Ringbildung bei halbanaërobem Wachtums eines Kartoffelbazillenstammes in der Tiefe einer Agarplatte (an der Glasfläche) nach 2 Tagen bei 37° C.

das eine davon im Brutschrank in gewöhnlicher Weise auf, das 2. umgekehrt (d. h. die mit Watte verstopfte Reagenzglasöffnung nach unten), das 3. aber legen wir horizontal hin, so werden wir am nächsten Tag sehen, daß alle 3 Röhrchen ein identisches Bild darbieten, nämlich Niveaubildung in einem Abstand von ca. 5 mm von der freien Agaroberfläche.

Die Bakterien wachsen also zum Niveau heran auch entgegen der Schwerkraft. Die Orientierung des Niveaus erfolgt nur nach der Luftzutrittfläche. Dafür sprechen 3 Versuche: Lassen wir einen Neutralrotagar nach Beimpfung in schräger Lage erstarren, so daß die freie Agaroberfläche schräg verläuft, und stellen ihn dann gerade auf, so verläuft das Niveau ebenfalls schräg, parallel der Oberfläche. Im 2. Versuch überschichten wir eine beimpfte und erstarrte Neutralrotagarsäule mit einer Schicht ungeimpften Neutralrotagars; Wachstum beginnt dann an der Grenzfläche beider Schichten, und ein Niveau wächst allmählich nach oben hinauf, nach der freien Agarfläche zu. Der 3. Versuch besteht darin, daß in Traubenzucker-Neutralrotagar-Röhrchen, die sofort nach dem Beimpfen oder nach 24-stündigem Wachstum mit Guttaperchapapier luftdicht verschlossen werden, die Niveaubildung mangelhafter und später erfolgt, das Hinunterrücken bald aufhört, im Vergleich zu einem offenen Röhrchen.

Bevor ich zur Frage des Mechanismus der Niveaubildung Stellung nehme, möchte ich noch kurz auf die bisher in der Literatur bekannt gewordenen Fälle von Niveaubildung hinweisen, wodurch mancher Anhaltspunkt für das Verständnis der uns hier beschäftigenden Erscheinung gewonnen werden kann.

Jegunow beschrieb als Erster die Entstehung von „Bakterienplatten“ in Anreicherungskulturen von Schwefelbakterien. Schlamm aus dem Schwarzen Meer wurde mit Gips versetzt, einige Wurzeln von Wasserpflanzen dazu gegeben und das Ganze in hohem Zylinder mit Wasser überschichtet. Es entsteht dann nach einigen Tagen in verschiedener Höhe eine dünne, scharfe Platte von Schwefelbakterien, und zwar, wie Jegunow gezeigt hat, an derjenigen Stelle der Wassersäule, wo genügend Schwefelwasserstoff von unten aufsteigt, und genügend Luftsauerstoff von oben eindringt. Aehnlich ist die Versuchsanordnung von Beijerinck: In ein zu $^3/_4$ mit sterilisiertem Wasser gefülltes Reagenzglas wirft er eine lebende Bohne oder Erbse. Dieselbe quillt bald auf und läßt von unten her Nährstoffe ins Wasser hinaufdiffundieren, absorbiert zugleich den im Wasser enthaltenen Sauerstoff. Die der Bohne anhaftenden Keime vermehren sich bald in der nährstoffhaltigen Flüssigkeit, und nach kurzer Zeit sieht man unterhalb der freien Wasseroberfläche ein scharfes Bakterienniveau (enthält meistens das sogenannte Bact. perlibratum), und zwar auch hier an derjenigen Stelle, wohin von unten genügend Nährstoffe, von oben Sauerstoff in ausreichender Konzentration Zutritt hat. Wird die Luft über dem Wasser verdünnt, so steigt dementsprechend das Niveau, steigert man den Sauerstoffdruck über dem Wasser, so senkt es sich. Eine reinere Versuchsanordnung haben Lehmann und Curchod ausgearbeitet. Dieselben bringen auf den Boden eines Reagenzglases einen Tropfen Gelatine, beimpfen denselben mit B. coli, typhi, pyocyaneum, fluorescens, V. cholerae u. a. und überschichten mit sterilem Wasser. In kurzer Zeit erscheint an einer bestimmten Stelle ein papierdünnes Niveau, dessen Lage einerseits durch die Sauerstoff-, anderseits durch die Nährstoffkonzentration bestimmt wird. Mittels Methylenblaues läßt sich nachweisen, daß oberhalb des Niveaus freier Sauerstoff vorhanden ist, unterhalb desselben aber fehlt. Verringerung des Luftzutrittes bedingt Verschiebung des Niveaus nach oben, ebenso stärkerer Nährstoffgehalt der Gelatine. Während der Versuchsdauer steigt das Niveau nach oben, und zwar desto schneller, je mehr Nährstoffe die Gelatine abzugeben hat.

Vergleichen wir unsere Erfahrungen mit den soeben referierten, so fällt uns, trotz weitgehender Uebereinstimmungen, eine wichtige Differenz auf. In unserem Fall handelt es sich nämlich nicht um ein Bakterienniveau, sondern, richtig betrachtet, um 2 solche, die Oberflächenhaut sowie die untere Bakterienplatte. Nun kennt die Bakteriologie bereits ein Beispiel von doppeltem Niveau durch die Untersuchungen Bangs über das Corynebact. abortus endemici (Bazillus des seuchenhaften Verwerfens der Rinder Preisz-Bang). Dieses merkwürdige Bakterium wächst in einer Schüttelkultur in Serumagargelatine in einer

Wachstumzone, die 0,5 cm unterhalb der freien Oberfläche beginnt und eine Breite von 1—1,5 cm aufweist, während oberhalb und unterhalb derselben jegliches Wachstum vermißt wird. Wird die Luft über dem Nährboden verdünnt, so steigt die Wachstumszone bis an die Oberfläche, erreicht die Verdünnung 2 Zoll Quecksilberdruck, so hört das Wachstum auf. So weit wäre alles in Ordnung — wir hätten ein mesoaërophiles Bakterium vor uns mit besonders scharf spezialisierten Sauerstoffansprüchen. Nun kommt aber das Merkwürdige: wenn man über dem Nährboden die Luft durch reinen Sauerstoff verdrängt, so sieht man unterhalb der Oberfläche eine wachstumsfreie Zone, dann folgt mit scharf abgeschnittener Begrenzung nach oben eine Zone dichten Wachstums, die allmählich wieder in eine wachstumsfreie übergeht, dann wieder plötzlich mit scharfer oberer Grenze eine zweite Wachstumszone, die allmählich wieder nach unten sich verliert. Bang erklärt diese merkwürdige Erscheinung durch die Annahme, daß das Bakterium 2 Sauerstoffoptima besitzt, eins bei hoher Spannung unweit 100-proz. Sauerstoff, das 2. bei einer Spannung, die etwas geringer ist als diejenige des Sauerstoffes in der Luft (21 Proz.). Aehnliche Wachstumstypen sind von R. Müller bei Geflügeldiphtherie, von Gräf und Wittneben bei Streptokokken, von Mac Fadyean und Stockman bei einem Tuberkelstamm und einem aus Uterussekret einer Kuh gezüchteten Bazillus, von Holth bei einem Staphylokokkenstamm aus dem Uterus beobachtet worden.

Für unseren Fall möchte ich nun folgende Erklärung vorschlagen: Unser Bazillus ist stark aërophil, die Anwesenheit gewisser Zuckerarten ermöglicht ihm das Wachstum bei geringerer Sauerstoffspannung, als diejenige in der Luft, natürlich bis zu einer gewissen Grenze. Das Optimum liegt für ihn zweifellos bei freiem Luftzutritt (vielleicht noch darüber, in dieser Richtung konnten die Versuche jetzt mangels geeigneter Apparatur nicht durchgeführt werden), hier wird also ein dickes Häutchen gebildet. Durch Erschöpfung des Nährbodens an der Oberfläche, bzw. durch Anhäufung von hemmenden Stoffwechselprodukten [1]) wird der Bazillus gezwungen, in gewisser Entfernung von der Oberfläche zu wuchern, selbstverständlich kann er dies nur so weit, als es ihm sein Sauerstoffbedürfnis erlaubt. Die wachstumsarme oder -freie Zone unter dem Oberflächenhäutchen wäre also auf Mangel an Nährstoffen oder auf Wachstumshemmung durch Stoffwechselprodukte zurückzuführen. Die starke Anhäufung der Bakterien im Niveau könnte erklärt werden entweder als Reizwirkung des jenseits des Niveaus einsetzenden (relativen) Sauerstoffmangels (Reizwirkung subliminaler Intensitäten dysgenetischer Faktoren: Schulzsches Gesetz) oder aber als gesteigertes Wachstum infolge der von unten zuströmenden unverbrauchten Nährstoffe (der Verbrauch erfolgt ja einseitig nur oberhalb des unteren Niveaus, nicht aber unterhalb), oder es könnten beide Eventualitäten zutreffen. Die Wanderung des Niveaus nach unten würde sich erklären einerseits durch das immer fortschreitende Eindringen des Luftsauerstoffes in die Tiefe des Nährbodens, andererseits aber durch das Aufsuchen von Nährbodenanteilen, die noch unverbrauchte Nährstoffe enthalten, bzw. noch nicht mit hemmenden Stoffwechselprodukten beladen sind. Das obere Niveau

---

1) In Bouillonkulturen, zum Teil auch in Agarschüttelkulturen sieht man unter dem Oberflächenhäutchen eine bräunlich verfärbte Zone von einigen Millimeter Dicke als sichtbaren Ausdruck solcher Produkte.

entspräche demnach dem eigentlichen Optimum der Sauerstoffversorgung; das untere entspricht einem zweiten relativen Optimum, dessen Lage noch genügenden Sauerstoffzutritt von oben und schon entsprechende Wachstumsbedingungen von unten vereinigt. Dieses untere Niveau könnte man in Analogie setzen mit den oben erwähnten einfachen Niveaus von Jegunow, Beijerinck sowie Lehmann und Curchod, die ebenfalls die Lage bezeichnen, wo genügend Sauerstoff von oben, genügend Nährstoffe von unten zusammenkommen, um gutes Wachstum zu gewährleisten. Eine gewissermaßen analoge Erscheinung haben Burri und Kürsteiner bei einem Anaëroben beobachtet: wurde Bac. putrificus in hochgeschichtetem Agar in Schüttelkultur verteilt, so erfolgt Wachstum in der ganzen Agarsäule, mit Ausnahme einer obersten Partie, die wegen Luftzutritts kein Wachstum erlaubt. Die Wachstumszone ist nun nach oben zu von einem Niveau verstärkten Wachstums begrenzt. Es ist sozusagen die Umkehrung des von uns und von anderen angenommenen Mechanismus: von oben Zufluß unverbrauchter Nährstoffe bzw. geringste Konzentration der Hemmungsstoffe, von unten die zusagende Sauerstoffspannung.

Zur Erklärung der Modalitäten der Niveaubildung in unserem Falle wäre noch folgendes zu bemerken: Der Zuckerzusatz ermöglicht die relative Anaërobiose und damit das Tiefenwachstum der Bazillen. Die Verdünnung des Agars bis auf 0,5 Proz. ermöglicht ein besseres Eindringen des Sauerstoffes, während bei 3-proz. Agar die Niveaubildung ausbleibt oder nur rudimentär auftritt. In Bouillon wird, selbst bei Traubenzuckerzusatz, kein Niveau beobachtet, weil hier die Diffusion des Sauerstoffes sehr leicht erfolgt und seine Konzentration schnell sich ausgleicht, wodurch der Bazillus auch in der Tiefe dank der Zuckerernährung sich vermehren kann unter diffuser Trübung; das obere Optimum manifestiert sich durch Hautbildung.

Man könnte noch eventuell daran denken, daß die Agarverdünnung rein mechanisch das Hinunterwuchern der Bazillen von der Oberflächenansammlung hinein in die Agarsäule begünstigt, doch scheint diese Vermutung nach anderen Versuchen nicht zuzutreffen. Wenn man nämlich den 4—6-fach mit Bouillon verdünnten, zuckerhaltigen Agar in hoher Schicht erstarren läßt und die Oberfläche mit unserem Bazillus beimpft, so entsteht wohl ein Oberflächenhäutchen, aber kein Niveau im Agar. Es hat demnach den Anschein, daß das Niveau durch Wachstum der in der Schüttelkultur in die Tiefe verimpften Keime zustande kommt. Ein aktives Hineinwuchern in den Nährboden kommt wohl vor, besonders bei fakultativ oder obligat anaëroben Arten, ist aber gewöhnlich, wie die von mir seinerzeit beschriebenen sekundären Tiefenkolonien zeigen, meist auf eine schmale Zone unterhalb der Oberfläche beschränkt. In stark verdünntem Agar (1 Teil Agar auf 5—8 Teile Bouillon) durchwuchern relativ anaërobe Arten rasch die ganze Höhe der Agarsäule. Bei den stark aërophilen Sporenbildnern, die Niveaubildung zeigen, ist das jedoch nicht der Fall.

Da die Niveaubildung ein Wachstumsphänomen ist, so konnte angenommen werden, daß die Züchtungstemperatur das Auftreten sowie Intensität der Erscheinung wird beeinflussen können. Eine Reihe von Mesentericus- und Mycoides-Stämmen wurde vergleichsweise in hochgeschichtetem, verdünntem Dextroseagar in Schüttelkultur bei 22°, 37° und 55° C gezüchtet. Bei letzterer Temperatur gedeihen unsere

Stämme, die ja zum Teil thermotolerant, zum Teil thermophil sind, sehr gut; das Wachstum ist beschleunigt nnd damit auch die Niveaubildung. Die Beschleunigung des Wachstumstempos macht sich jedoch auch in einer schnelleren Erschöpfung des Nährbodens, bzw. Bildung von Hemmungsstoffen bemerkbar, und so sehen wir rasch eine Reihe von übereinander geschichteten Niveaus (4—6 an der Zahl) entstehen. Umgekehrt ist das Wachstum bei 22° verlangsamt, die Niveaubildung hinausgeschoben oder kommt während der 7—10-tägigen Beobachtungszeit überhaupt nicht zum Vorschein.

Wie oben bereits erwähnt, gehört der Bazillus 959, an dem die bisher mitgeteilten Untersuchungen angestellt wurden, in die Sippe des Bac. mycoides. Eine Reihe von anderen Mycoides-Stämmen, ebenso von solchen der Mesentericus-Gruppe, zeigte Niveaubildung in hochgeschichtetem, verdünntem Zuckeragar in wechselndem Maße; bei manchen blieb sie freilich aus. Sodann wurde eine Reihe anderer aërophiler Sporenbildner zu den Untersuchungen herangezogen, für deren zuvorkommende Ueberlassung ich Herrn Prof. Arthur Meyer in Marburg sowie Herrn Prof. Nitsch in Krakau zu verbindlichstem Dank verpflichtet bin. Beim Bac. subtilis, subtilis α, lactis, cohaerens, asterosporus, robustus, alvei, robur, calidus konnte Niveaubildung beobachtet werden, beim Bac. anthracis, graveolens, graveolens α, megatherium, luteus, ruminatus, teres, carotarum, lacticola wurde sie vermißt, beim Bac. tumescens, pumilus und pumilus α wurden nur unsichere Anzeichen von Niveaus festgestellt. Was die verschiedenen Zucker-, Alkohol- und Glykosidarten betrifft, erwiesen sich hier dieselben als zur Auslösung der Niveaubildung geeignet, wie beim Baz. 959. Auch hier zeigte es sich, daß der Zuckerzusatz die Sauerstoffansprüche der betreffenden Arten herabsetzt. Daß die Arten, die bei mir Niveaubildung unter den geschilderten Modalitäten vermissen ließen, dazu wirklich ganz unfähig sind, möchte ich nicht mit voller Bestimmtheit behaupten, da bei größerer Mannigfaltigkeit der Versuchsbedingungen vielleicht doch noch bei der einen oder der anderen positive Erfolge sich würden erzielen lassen, außerdem können gerade die benutzten Stämme keine Niveaus bilden, während andere Stämme derselben Art dazu befähigt sind (wie oben beim Mycoides und Mesentericus berichtet). Typhus, Paratyphus, Coli, Dysenterie, Bac. pneumoniae, Bac. vulgare, Diphtherie und Pseudodiphtherie zeigten bei unserer Versuchsanordnung keine Niveaus, während bei der Anordnung von Lehmann und Curchod die Angaben dieser Autoren voll bestätigt werden konnten. Ein Cholerastamm bildete in Anwesenheit von Dextrose, Saccharose und Maltose deutliche Niveaus, während ein anderer ebenso wie der Vibrio proteus (Finkler-Prior) versagte.

Nebenbei sei hier noch eine andere Erscheinung erwähnt, die bei der Mehrzahl der untersuchten Sporenbildner festgestellt werden konnte, es ist dies die Bildung von diffusiblem, braunrotem Pigment. Durch Zusatz der verschiedenen Zucker- und Alkoholarten wird dieselbe entweder überhaupt ermöglicht, indem sie in zuckerfreien Nährböden ganz ausbleibt, oder wenigstens stark gefördert. Einige Male wurde entsprechend der Niveaubildung neben der oberflächlichen Diffusionszone des Farbstoffes in der Tiefe des Zuckeragar eine rotbraune Scheibe be-

obachtet, während für gewöhnlich die Farbstoffbildung streng an Sauerstoffzutritt gebunden zu sein scheint.

Da nach meiner Auffassung die Herabsetzung des Sauerstoffbedürfnisses durch Zuckerzusatz bei der Entstehung des Niveaus eine wichtige Rolle spielt, habe ich bei einer anderen Bakteriengruppe nach einer analogen Erscheinung gefahndet. Es ist nämlich bekannt, daß die sonst ausgesprochen aërophilen, denitrifizierenden Bakterien in Gegenwart von Nitraten anaërob gedeihen können, indem sie denselben Sauerstoff entziehen und für sich verwerten. Meine Erwartung, das Nitrat würde hier ebenso wie der Zucker bei den Sporenbildnern, Niveaubildung ermöglichen, wurde durch den Versuch bestätigt. 4 Pyocyaneum-Stämme sowie ein Fluorescens-Stamm zeigten in hochgeschichtetem, verdünntem KNO_3-Agar ausgesprochene Niveaubildung, und zwar bei einem Zusatz von 1 Prom. bis 3,2 Proz. Bei 6,4 Proz. KNO_3 zeigte sich die Hemmungswirkung des Salzes insofern, daß zwar das Oberflächenhäutchen nachgebildet wurde, Niveaubildung aber ausblieb. Versuche mit $NaNO_2$-Zusatz gaben positive, aber weniger deutliche Resultate, da man wegen der Hemmungswirkung nicht über 1—2-prom. Zusätze hinausgehen darf und auch bei diesen eine Schädigung nicht auszuschließen ist. Daß bei einem Stamm von Bact. putidum sowie fluorescens aureum keine Niveaubildung in KNO_3-Agar zu sehen war, wird bei der Variabilität des Denitrifikationsvermögens nicht wundernehmen dürfen. Die aërophilen Sporenbildner, ebenso wie Vibrionen, versagten ebenfalls bei dieser Züchtungsweise.

Die oben bereits erwähnte mehrfache Niveaubildung, die bei 55°-Züchtung bis zu 5—6 übereinander geschichtete Platten produziert, darf füglich als Ausdruck rhythmischer Wachstumsvorgänge betrachtet werden. Unter diesem Gesichtspunkte kann sie vielleicht den bei Schimmelpilzen und Bakterien beobachteten Ringbildungen angereiht werden. Bei Schimmelpilzen sind sie schon lange bekannt und werden auf rhythmische Schwankungen von wachstumsfördernden oder -hemmenden Faktoren zurückgeführt (Licht, Wärme, Giftwirkungen, z. B. von Chloroformdämpfen). Auch bei Bakterien habe ich sie vielfach beobachtet (und will bei sich bietender Gelegenheit Photogramme davon veröffentlichen). So sieht man vielfach bei Coli-Riesenkolonien auf Endo-Platten Ringe von abwechselnd starker und schwächerer Fuchsinfärbung. Impft man Proteus-Stämme in die Mitte von Agar- oder Endo-Platten, so beobachtet man ein schönes terrassenförmiges Wachstum mit abwechselnden, scharf abgeschnittenen Erhebungen stärkeren und Einsenkungen schwächeren Wachstums. Auch bei gefärbten Bakterienkolonien gewahrt man nicht selten abweichende Ringe stärkerer und schwächerer Farbstoffproduktion. Ich glaube, zur Erklärung dieser Erscheinungen in vielen (nicht in allen) Fällen, ebenso wie bei der Niveaubildung, die durch üppiges Wachstum bedingte stärkere Anhäufung von hemmenden Stoffwechselprodukten oder stärkere Erschöpfung des Nährbodens heranziehen zu dürfen, die dann eine Phase herabgesetzter Wachstumsintensität herbeiführt. Hat das Wachstum dadurch von jener Anhäufungszone sich entfernt, so kann (unberührte Nährstoffe in der Peripherie vorausgesetzt) wieder eine Verstärkung desselben Platz greifen, und so abwechselnd weiter. Es wäre möglich, daß auch in den früher erwähnten Fällen von Doppelniveaus beim Abortusbazillus und anderen ein ähnlicher Mechanismus mit im Spiele ist.

Zusammenfassung.

Bei vielen aërophilen Sporenbildnern (sowie bei einem Cholerastamm) wurde bei Züchtung in verdünntem, hochgeschichtetem Zuckeragar außer der Oberflächenhaut die Bildung von einem oder mehreren geschichteten Niveaus beobachtet. Die Erscheinung wird dadurch erklärt, daß infolge von Austrocknung und Erschöpfung der oberen Nährbodenschichten die Bazillen in tieferen Schichten wuchern, wo der Zuckerzusatz ihnen eine relative Anaërobiose ermöglicht und der O-Zutritt noch genügt. Eine ähnliche Wachstumsweise zeigen denitrifizierende Bakterien in KNO_3-Agar.

Literatur.

Bang, Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 1. 1897. S. 241.
Beijerinck, M. W., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 14. 1893. S. 827—845.
Burri, R., u. Kürsteiner, S., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 21. 1908. S. 289.
Eisenberg, Ph., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 40. S. 188.
Gräf, H., u. Wittneben, W., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 44. 1907. S. 97—110.
Holth, Zeitschr. f. Infektionskr. u. Hyg. d. Haust. Bd. 10. 1911. S. 206—342.
Jegunow, M., Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 2. 1896. S. 11, 441, 478, 739.
—, Ibid. Bd. 3. 1897. S. 467—477.
—, Ibid. Bd. 4. 1898. S. 97—175.
—, Ibid. Bd. 4. 1898. S. 257—265.
—, Ibid. Bd. 18. 1907. S. 1—9.
Lehmann, K. B., u. Curchod, H., Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 14. 1905. S. 449—459.
Löhnis, F., Vorlesungen über landwirtschaftliche Bakteriologie. Berlin, (Gebr. Bornträger) 1913. S. 36, 38, 194.
Mac Fadyean u. Stockman, zit. bei Zwick u. Wedemann.
Müller, R., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. S. 520, 621.
Nowak, J., Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 22. 1906. p. 541—556.
Ritter, G., Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 20. 1907. S. 21.
Omelianski, W., Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 11. 1903. S. 177.
Zopf, W., Beitr. z. Kenntn. nied. Organismen. H. 1. 1892.
Zwick u. Zeller, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 43. 1912. S. 1—129.
— u. Wedemann, Ibid. S. 130—144. (G. C.)

Untersuchungen über Typhus- und Paratyphusimmunität in ihrer Beziehung zu bakteriziden Stoffen des inaktivierten Menschenserums[1].

Von Dr. E. **Wöhlisch**, Zoppot i. Westpr.

In 2 Arbeiten, die mit einem Zwischenraum von 5 Jahren in der Deutsch. med. Wochenschrift erschienen, berichtete G. Seiffert über Versuche, die er zur Klärung der Frage angestellt hatte, ob sich für die

1) Die folgende Arbeit ist ein Auszug aus meiner Inaugural-Dissertation. Königsberg i. Pr. 1917.

natürliche und erworbene Immunität eines Organismus in vitro ein adäquater Ausdruck fände in der bakteriziden Wirkung des Serums auf bestimmte Krankheitserreger.

Die 1. Arbeit erschien 1912 in der Deutsch. med. Wochenschrift, Jahrg. 38. No. 7.

Während Versuche, die S. mit aktivem Serum verschiedener Tierarten und verschiedenen Bakterienarten anstellte, zu keinem neuen Resultat führten, ergaben sich höchst eigenartige Verhältnisse bei der in gleichem Sinne vorgenommenen Prüfung inaktivierter Sera. Das Resultat dieser Versuche führte Seiffert zur Aufstellung einer interessanten Hypothese, nach welcher es möglich sein sollte, aus der Untersuchung des inaktivierten Serums auf bakterizide Eigenschaften gegenüber einem Erreger Schlüsse zu ziehen auf Vorhandensein oder Fehlen einer spezifischen Immunität. Ich gebe hier die Hypothese Seifferts mit dessen eigenen Worten wieder:

„Im Serum finden sich Stoffe thermostabiler Natur, die auf Bakterien spezifische, wachstumsbeeinflussende Wirkungen ausüben. Diese Serumkörper stehen, wie Versuche bei einer größeren Zahl von Infektionskrankheiten ergeben, in Beziehungen zur natürlichen Immunität der Art und des Individuums. Diese Beziehungen können aber nicht für alle Krankheiten in ein einheitliches Schema gebracht werden. Es hat sich gezeigt, daß für zwei Gruppen von Krankheiten ein entgegengesetztes Verhalten zwischen Serumstruktur und Empfänglichkeit angenommen werden muß. Bei den Krankheiten, deren Erreger leicht Endotoxine bilden können, ist Bakterizidie oder Entwickelungshemmung des inaktiven Serums ein Ausdruck für Empfänglichkeit, ungehemmtes Wachstum im inaktiven Serum ein Ausdruck der Immunität. Bei Infektionen, die septikämischer Natur sind, und bei denen die Bakterien zu schrankenloser Vermehrung im Innern der infizierten Individuen führen können, spricht ungehemmtes Wachstum im inaktiven Serum für Empfänglichkeit, Bakterizidie oder Hemmung des inaktiven Serums für völlige oder relative Immunität seines Besitzers."

Hätten sich die Ergebnisse der Seiffertschen Untersuchungen als richtig herausgestellt, so wäre ihnen zweifellos große praktische und theoretische Bedeutung zugekommen. Trotzdem hat sonderbarerweise bis zum Erscheinen von Seifferts 2. Arbeit keine Nachprüfung seiner Resultate stattgefunden, außer durch P. Schou, dessen Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 75) aber aus Gründen der Methodik für eine Bestätigung gerade des wichtigsten Teiles der Seiffertschen Ausführungen nicht in Betracht kommt, wie ich das in meiner Dissertation näher begründet habe.

Seifferts 2. Arbeit erschien 1917 in der Deutsch. med. Wochenschr. Jahrg. 43. H. 12. Sie beschränkte sich auf die Verhältnisse bei Typhus, also einer Erkrankung, deren Erreger Endotoxinbildner sind, weshalb sich, nach Seiffert, die Immunität hier durch das Fehlen gegen Typhusbazillen bakterizid wirkender Stoffe im inaktivierten Menschenserum nachweisen läßt. Während S. in der 1. Arbeit nur über Versuche an Normalpersonen und Typhusrekonvaleszenten berichtet, gibt er in der neueren Arbeit an, daß er sein Immunitätssymptom auch bei typhusschutzgeimpften Personen fast regelmäßig — in 94 von 100 untersuchten Fällen — nachgewiesen habe, und er weist auf die praktische Bedeutung der von ihm beobachteten Reaktion hin, da diese eine Kontrolle des Erfolges der Schutzimpfung ermögliche.

Zufolge einer Anregung durch Herrn Privatdozenten Dr. Walter nahm ich nun eine Nachprüfung der Seiffertschen Angaben vor. Die Resultate meiner Versuche, die sich mit Typhus und Paratyphus B befaßten, gebe ich im folgenden in gedrängter Zusammenfassung wieder:

Auf die Technik, die genau nach Seifferts Vorschriften gehandhabt wurde, kann hier nicht näher eingegangen werden. Sie findet sich genau beschrieben in Seifferts 2. Arbeit sowie in meiner Dissertation. Es sei nur kurz erwähnt, daß die inaktivierten Sera zu je 0,5 ccm mit

relativ kleinen Bazillenmengen, die zwischen 10 und einigen 100 Keimen lagen, beimpft und dann 24 Stunden bebrütet wurden, worauf eine Oese auf Drigalski- oder Endo-Platte ausgestrichen wurde, zur Feststellung, ob das Serum bakterizide Eigenschaften besaß oder nicht. In den Tabellen der Dissertation, auf welche ich hier verweise, ist bei jedem Versuch die eingesäte Keimzahl sowie das Resultat der Aussaat genau angegeben.

Versuche über Typhus.

1) Seifferts Angaben über das fast regelmäßige Vorkommen bakterizider Stoffe gegen Typhusbazillen im inaktivierten Serum von Normalpersonen wurden durch einen Versuch bestätigt, in dem 17 solcher Sera mit je 70 Keimen beimpft wurden. Es fand sich nur bei 3 Seris ungehemmtes Wachstum der Typhusbazillen; die übrigen erwiesen sich als bakterizid.

2) Zur Nachprüfung der Angaben über Schutzimpfung wurden 29 Sera von Leuten untersucht, deren Impfung verschieden lange Zeit, mindestens aber 3 Wochen, zurücklag. Die Einsaat betrug im Minimum 10, im Maximum 300 Keime. Sämtliche Sera erwiesen sich als bakterizid wirksam, so daß Seifferts Angaben über eine Serumumstimmung durch Schutzimpfung nicht bestätigt werden konnten.

3) Dasselbe Resultat hatten die Versuche mit Seris von 12 Typhusrekonvaleszenten und 1 Bazillenträger. Die eingesäte Keimzahl lag zwischen 10 und 60. Nur 3 Sera zeigten bei der Einsaat von 30 Keimen schwaches Wachstum der Bazillen; bei allen übrigen fand Bakterizidie statt.

4) Ferner wurden untersucht 19 Sera von Leuten, deren Typhuserkrankung bereits einige Zeit — mehrere Monate bis 5 Jahre — zurücklag, und die außerdem nach der Erkrankung noch schutzgeimpft waren. Nach einer Angabe Seifferts sollte sich nämlich gerade bei diesen Individuen die Serumumstimmung besonders lange erhalten. Die Einsaaten bei diesen Versuchen waren 100 Keime im Minimum, 460 im Maximum. Es wurden auch bei diesen Seris regelmäßig bakterizide Eigenschaften nachgewiesen.

Versuche über Paratyphus B.

Endlich wurden noch einige gleichartige Versuche über Paratyphus B angestellt. Ueber das Verhalten des inaktivierten Serums bei dieser Erkrankung äußert sich S. in seiner 1. Arbeit folgendermaßen:

„Die Untersuchungen mit Stämmen aus der Paratyphusgruppe zeigen konstant wiederkehrende Verschiedenheiten im Verhalten der Tiersera. Im Serum von Mensch, ferner in den Sera von Rind und Schwein findet meistenteils eine Abtötung oder Entwickelungshemmung der Paratyphus B-Stämme statt, während andere Tiersera in keiner Weise das Wachstum dieser Bazillen hemmen. Es wurden aber unter den untersuchten Menschensera bedeutend weniger Sera mit bakteriziden Eigenschaften, als bei den Typhusversuchen gefunden. Ob nur diese Individuen empfänglich für Paratyphus B sind und die große Zahl von Individuen, deren inaktives Serum Paratyphus B-Bazillen nicht schädigt, immun sind, muß zunächst dahingestellt bleiben.“

Die eigenen Untersuchungen betrafen nun gerade Leute, die wegen der vor kurzem überstandenen Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit als immun gegen Paratyphus B angesehen werden mußten. Es wurden 5 Rekonvaleszentensera untersucht, und zwar nur solche, die

agglutinierende Eigenschaften aufwiesen, und außerdem zum Vergleich 2 Sera von Normalpersonen. Die eingesäte Keimzahl lag zwischen 20 und 120.

Von den 5 Rekonvaleszentenseris zeigten nur 2 mehr oder minder starke bakterizide Eigenschaften bei der kleinen Einsaat von 20 Keimen; bei den anderen fand Wachstum statt. Von den beiden Normalseris erwies sich nur das eine als bakterizid.

Im ganzen ist der Ausfall der Versuche mit Paratyphus B zu ungleichmäßig, als daß aus ihnen eine Regel im Sinne Seifferts abgeleitet werden könnte, umso mehr, als S. selbst angibt, daß auch menschliche Normalsera dem Paratyphus B-Bazillus gegenüber bakterizide Eigenschaften häufig vermissen lassen.

Zusammenfassung.

Meine Nachprüfung der Angaben Seifferts, soweit sie sich auf eine angebliche Serumumstimmung durch erworbene Immunität bei Typhus und Paratyphus B bezogen, hat in keinem Fall eine Bestätigung der Seiffertschen Resultate ergeben.

Bestätigen kann ich, daß dem menschlichen Serum durch das Inaktivieren die bakteriziden Eigenschaften nicht vollständig genommen werden. (G. C.)

Ueber den Nachweis der Tuberkelbazillen in Lumbalpunktaten.

[Aus dem Medizinaluntersuchungsamt in Düsseldorf.]

Von Kreisassistenzarzt Dr. **R. Engelsmann,**

stellvertr. Vorsteher des Amts.

Zu den mühevollsten und feinsten mikroskopischen Untersuchungen gehört der Nachweis der Tuberkelbazillen in Lumbalpunktaten. Dieser Nachweis hat nicht nur technischen Reiz, sondern er ist auch für die Diagnose der Meningitisart von ausschlaggebender Bedeutung, da in jedem Falle auf Meningokokken, Pneumokokken, andersartige Eitererreger und Tuberkelbazillen untersucht werden muß.

H. Eichhorst schreibt, daß zu der früheren, rein klinischen Diagnose die bakteriologische Diagnose als ausschlaggebend hinzugekommen ist, und O. Kohts ist der Ansicht, daß eine Differentialdiagnose zwischen Meningitis simplex und Meningitis tuberculosa oft klinisch nicht möglich und daß die Differentialdiagnose zwischen syphilitischer und tuberkulöser Meningitis bei Kindern in den meisten Fällen nicht möglich ist. Auch er schreibt dem Nachweis von Tuberkelbazillen in der Lumbalflüssigkeit große Bedeutung zu.

H. Lenhartz ist der erste gewesen, der systematisch Lumbalpunktate auf Tuberkelbazillen untersucht hat. Das Ergebnis war folgendes:

1901—06 wurde bei 100 Fällen von tuberkulöser Meningitis die diagnostische Lumbalpunktion in 89 Fällen ein- oder mehrmals ausgeführt. Es gelang der Nachweis der Tuberkelbazillen in 44 Fällen, also bei 50 Proz. E. Meyer fügt hinzu, daß in den

letzten Jahren bei 28 Fällen 27mal Tuberkelbazillen gefunden wurden, und daß dies Ergebnis nur dadurch zu erklären sei, daß in letzter Zeit eine sehr sorgfältige, vielfach stundenlange Durchmusterung der Präparate nach den meist spärlich vorhandenen Bazillen erfolgt ist.

Wer diese Untersuchungen selbst unter Lenhartz ausgeführt hat, weiß, wie zeitraubend diese Arbeit war. Das frisch gewonnene Punktat wurde in einem weiten Zentrifugenglas bis zu 24 Stunden ruhig belassen, und wenn sich dann an der Oberfläche ein feines Fibrinhäutchen ausgeschieden hatte, wurde dieses mit 2 Präpariernadeln möglichst fein in mühsamer Weise auf dem Objektträger ausgebreitet, fixiert und gefärbt.

Wenn dies Verfahren auch über Erwarten günstige Ergebnisse erzielte, so schien es doch für die Praxis nicht geeignet zu sein.

In den Medizinaluntersuchungsämtern sind wir gezwungen, hinsichtlich des Materials unter den ungünstigsten Bedingungen zu arbeiten. Wurden bei Lenhartz' diagnostischem Scharfblick von vornherein meist wirklich an tuberkulöser Meningitis Erkrankte punktiert, und war es ihm möglich, diese Kranken wiederholt zu punktieren, so erhalten wir das Material von einem unbekannten Kranken, und eine mehrmalige Beschaffung des Materials stößt auf die größten Schwierigkeiten.

War die Ausscheidung des Fibrinhäutchens an der Oberfläche des Gläschens eine Vorbedingung des Nachweises, so war bei eingesandtem Material wenig Aussicht auf ein positives Ergebnis vorhanden.

Wie bei jedem vom Menschen stammenden Untersuchungsmaterial, gewinnt man aus der makroskopischen Betrachtung des eingesandten Materials, welche nach einem Fundamentalsatz der pathologischen Anatomie jeder mikroskopischen Untersuchung vorauszugehen hat, wichtige Aufschlüsse.

Eine eingesandte Lumbalflüssigkeit kann ganz klar, leicht trübe oder eiterig sein und dementsprechend keinen oder einen fibrinösen oder eiterig-flockigen Bodensatz aufweisen.

Entsprechend den pathologischen Veränderungen am Gehirn ist bei tuberkulösen Meningitiden die Lumbalflüssigkeit nur leicht getrübt; der Bodensatz besteht auch bei den vorgeschritteneren Fällen aus einem gallertartigen grauen Fibringerinnsel; häufig ist die Flüssigkeit vollkommen klar, so daß man also in keinem Falle durch die makroskopische Betrachtung eine tuberkulöse Meningitis ausschließen kann.

Bei den Konvexitätsmeningitiden ist die Lumbalflüssigkeit meist deutlich eiterig; der Bodensatz ist flockig-eiterig. Nach unseren Erfahrungen unterschied sich die Untersuchungsflüssigkeit bei der Infektion durch Pneumokokken ziemlich charakteristisch von der durch Meningokokken dadurch, daß in den ersteren Fällen die Trübung nie so erheblich, der Bodensatz mehr gallertig, in den letzteren Fällen starke eiterige Trübung und ein erheblicher eitriger Bodensatz vorhanden war. Diese Tatsache kann natürlich keine absolute Gültigkeit haben, da man auch bei Streptokokkeninfektionen ein stark eiteriges Punktat erhalten kann.

In den erwähnten Fällen läßt sich die endgültige Diagnose leicht durch das gefärbte Präparat, bzw. die Kultur sichern, wobei wieder zu beachten ist, daß bei älterem Material die Pneumokokken noch leicht, die Meningokokken, auch wenn man sie im Ausstrichpräparat gefunden hat, schwer kulturell nachgewiesen werden können.

Am wichtigsten und interessantesten sind aber die Fälle, in denen bei einer klaren oder leicht getrübten Flüssigkeit das Vorhandensein einer, wie aus dem eben Erwähnten hervorgeht, fast ausnahmslos tuberkulösen Meningitis ausgeschlossen werden soll.

Zu diesem Zwecke hat sich folgendes Verfahren sehr gut bewährt:

In jedem Falle, in dem kein oder nur ein geringer Bodensatz vorhanden ist, wird die Flüssigkeit 10 Minuten scharf zentrifugiert. Dann fährt man mit einer Platinöse vorsichtig bis auf den Grund. Hatte sich ein fibrinöses Häutchen in der Flüssigkeit ausgeschieden, so legt sich dieses sofort, infolge seiner klebrigen Beschaffenheit, um die Oese. Auf einen bisher nicht gebrauchten, mit Alkohol gereinigten Objektträger bringt man einen hanfkorngroßen Kochsalztropfen und verreibt in demselben, unter gelindem Erwärmen, das Häutchen ohne Rücksicht auf seine Struktur, indem man die Oese so lange hin und herstreicht, bis das zähe Fibringebilde anfängt am Glase zu haften, und es dann unter reibenden Bewegungen mit kräftigen Strichen vollends ausstreicht. Meist wird so eine bis haselnußkerngroße Präparatfläche erzielt.

Nach Fixierung wird lange unter gelindem Erwärmen, damit keine Farbniederschläge entstehen, mit Karbolfuchsin gefärbt, gut mit Schwefelsäure und Salzsäurealkohol entfärbt und mit Methylenblau gut, aber nicht zu stark, gegengefärbt.

Im mikroskopischen Bilde sieht man die feinen, eleganten Fibrinzüge mit mehreren oder nur vereinzelt eingelagerten Lymphozyten. Ich konnte trotz aufmerksamer Durchmusterung nur Lymphozyten erkennen, während E. Meyer angibt, daß bei den Lenhartzschen Fällen nur Lymphozyten in der Hälfte der Fälle, Lymphozyten und Leukozyten in einem Viertel, nur Leukozyten ebenfalls in einem Viertel der Fälle gefunden wurden.

In diesen Fibrinzügen, bisweilen auch in einem Lymphozyten, liegen die meist sehr spärlichen Tuberkelbazillen, welche aber durch ihre charakteristische, leichte Biegung, häufig durch ihre Doppellagerung in diesem zarten Bilde so typisch sind, daß eine Verwechslung ausgeschlossen ist. Oft waren in dem Präparat nur 3 oder 6 Bazillen vorhanden.

Findet man in dem Bodensatz kein Fibrinhäutchen, so muß die überstehende Flüssigkeit abgegossen, der Bodensatz ausgestrichen und gefärbt werden. Auch in diesen Fällen fand ich gleichzeitig mit Tuberkelbazillen nur Lymphozyten.

Es ist wichtig, das Untersuchungsmaterial auf einer möglichst kleinen Fläche auszustreichen, damit man in kurzer Zeit das ganze Präparat durchsuchen kann. $^1/_2$ Stunde genügte mir in allen Fällen.

Alle Anreicherungsverfahren sind für diese Fälle untauglich. Hier führt nur bewußte Technik, ebenso wie beim Nachweis vereinzelter Tuberkelbazillen im Auswurf, zum Ziele und nicht ein so grobes Verfahren wie die sogenannten Anreicherungsmethoden.

Durch Antiformin würden das Fibrinnetz und die zelligen Elemente vernichtet, die das Auffinden der spärlichen Tuberkelbazillen so sehr erleichtern. Zweitens würde aber eine ganz unnötige Arbeit geleistet, da die durch den physiologischen Vorgang niedergeschlagenen Bazillen noch einmal befreit und mit einem vermehrten Niederschlag, der aus den Alkalisalzen besteht, ausgeschleudert würden. Dieser Niederschlag wird eine größere Fläche des Objektträgers bedecken und niemals so fest haften wie das Fibrinnetz.

Ganz zu verwerfen sind für diesen Zweck die neueren Anreicherungsverfahren von Ditthorn und Schultz und von K. Bauer.

Bei beiden Methoden wird nach der Lösung der zelligen Bestandteile, welche nach unseren Untersuchungen vollkommen nur durch Antiformin gelingt, nicht durch Kalilauge oder Salmiak, durch Metalle ein

kopiöser Niederschlag erzeugt, im ersteren Falle durch Eisenchlorid, im zweiten durch Aluminiumsulfat. In diesem kopiösen Niederschlag, bei dessen Verarbeitung man stets zum mindesten eine ganze Objektträgerfläche braucht, meistens aber 2, gehen selbstverständlich die ganz vereinzelten Bazillen verloren. Aus diesem Grunde muß der Versuch von Ditthorn und Schultz, ihre Methode auch zum Nachweis von Tuberkelbazillen in Lumbalpunktaten verwenden zu wollen, als aussichtslos erscheinen.

Es ist nun noch erforderlich, den Beweis für die Zuverlässigkeit unserer Methode zu erbringen. Zu diesem Zwecke habe ich in jedem Falle von eingesandten Lumbalpunktaten schriftlich um Nachricht über den Verlauf und Ausgang der Krankheit gebeten, der ja, wenn es sich um eine tuberkulöse Meningitis handelt, nach den bisherigen Erfahrungen tödlich sein mußte.

Eingesandt wurden 26 Punktate.

Meningokokken wurden in 4 Fällen nachgewiesen. Die Flüssigkeit war in diesen Fällen eiterig, der Niederschlag flockig-eiterig. Im Ausstrichpräparat fanden sich nur polymorphkernige Leukozyten. Nur in 1 Falle konnten die Meningokokken auch kulturell nachgewiesen werden. Pneumokokken wurden nur 1mal gefunden, und zwar nur kulturell, während im Ausstrichpräparat des spärlichen Bodensatzes nur Leukozyten und Lymphozyten, keine Krankheitserreger, nachgewiesen werden konnten. Die Lumbalflüssigkeit war nur leicht getrübt.

In 21 Fällen sollte auf tuberkulöse Meningitis untersucht werden. 9 Fälle scheiden wegen späterer Berichtigung der Diagnose aus. 7mal erfolgte Genesung; 1mal, nachdem Spulwürmer abgegangen waren; 1mal, nachdem eine anfängliche Erblindung zurückgegangen war. 2mal klärte sich das Krankheitsbild als Poliomyelitis anterior, an deren Folgen 1 Kind starb, auf. In den übrigen 12 Fällen wurden Tuberkelbazillen 8mal nachgewiesen, so daß der positive Nachweis in 67 Proz. der Fälle gelang.

Lymphozyten waren im Sediment 9mal vorhanden, ein Netz wurde 7mal nachgewiesen; darunter fanden sich 1mal stärkere Fibrinausscheidungen.

Nur in 1 Falle wurden Lymphozyten im Sediment festgestellt, aber keine Tuberkelbazillen. Da dieser der 1. Fall meiner Untersuchungsreihe ist und da er tödlich endigte, glaube ich, daß auch hier bei längerem Suchen Tuberkelbazillen gefunden worden wären.

Diese eben erwähnten 12 Fälle endigten alle tödlich unter den Erscheinungen einer tuberkulösen Meningitis. Eine Sektion wurde in keinem Falle ausgeführt.

Abgesehen von dem eben erwähnten Falle, können die übrigen 3 negativen Ergebnisse nicht der Methode zur Last gelegt werden. Die Lumbalflüssigkeit war vollkommen klar, im Bodensatz fand sich weder ein Netz, noch zellige Elemente, so daß auch der Bazillennachweis, der stets an das Vorhandensein eines der beiden Bestandteile geknüpft ist, unmöglich war.

In 1 dieser Fälle hatte der behandelnde Arzt mitgeteilt, daß bei einer späteren Punktion sich beim Stehen ein Fibringerinnsel ausgeschieden hatte.

E. Meyer schreibt ausdrücklich, daß die letzten, besonders guten Resultate von Lenhartz bei zum Teil mehrfachen Punktionen gewonnen wurden. Diese Möglichkeit ist uns fast immer versagt.

Wie wichtig eine wiederholte Untersuchung ist, zeigt mein folgender Fall:

I. Untersuchung am 6. Mai 1918 ergab klares Punktat ohne Bodensatz. Mikroskopisch fand sich weder Netz noch zellige Bestandteile, keine Tuberkelbazillen.

II. Untersuchung am 10. Mai 1918, also um 4 Tage später, des auf Wunsch nochmals eingesandten Punktates ergab: klare Flüssigkeit, nach scharfem Zentrifugieren zartes Netz, Lymphozyten und ganz vereinzelte Tuberkelbazillen. Am 12. Mai erfolgte, laut schriftlicher Mitteilung, der Tod.

Die Zahl der Bazillen war, mit Ausnahme eines Falles, bei dem auch das stärkere Fibringerinnsel gefunden wurde, stets sehr gering. Bazillen fanden sich:

ganz vereinzelt	= 3—6 im ganzen Präparat	5mal
vereinzelt	= 10 „ „ „	2mal

Ueber das Alter der Personen konnte ich keine genauen Angaben erhalten; es handelte sich um jugendliche Patienten, nur 1mal um eine verheiratete Frau.

Seit wann die Krankheit bestand, konnte ich ebenfalls nicht erfahren.

Wichtig ist die Feststellung, wie lange Zeit vor dem Tode unsere Untersuchungen ausgeführt wurden.

Das Material wurde untersucht:

2 Tage vor dem Tode	2mal
3 „ „ „ „	1mal
4 „ „ „ „	2mal
6 „ „ „ „	2mal
10 „ „ „ „	2mal
14 „ „ „ „	1mal

In 2 Fällen konnte ich darüber keine Angaben erhalten.

Beachtenswert ist, daß, obwohl in der Mehrzahl der Fälle so kurz vor dem Tode untersucht wurde, trotzdem so wenige Bazillen gefunden wurden. Der einzige Fall, bei dem reichliche Bazillen nachgewiesen wurden, wurde 10 Tage vor dem Tode untersucht.

Bemerkenswert ist ferner, daß auch der Nachweis von nur 3 Bazillen genügt, um eine tödliche Diagnose zu stellen.

Zusammenfassung.

1) Der Nachweis der Tuberkelbazillen in Lumbalpunktaten ist nicht an besondere Vorbedingungen gebunden.

2) Bei richtiger Technik ist das Verfahren verhältnismäßig einfach.

3) Man erzielt, selbst bei einmaliger Untersuchung, in einer bemerkenswert großen Zahl der Fälle, in 67 Proz., ein positives Ergebnis.

Literatur.

1) Bauer, K., Deutsche med. Wochenschr. 1918. No. 10.
2) Ditthorn u. Schultz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. H. 4.
3) Eichhorst, H., Deutsche Klin. Bd. 2. 1903.
4) Engelsmann, Deutsche med. Wochenschr. 1918. No. 1.
5) Kohts, O., Deutsche Klin. Bd. 5. 1905.
6) Lenhartz, H., Mikroskopie und Chemie am Krankenbett, 7. Aufl., umgearb. von E. Meyer. 1913.

(G. C.)

Bacillus teras, ein aus Erde und gleichzeitig aus Punktionsflüssigkeit bei Haematopneumothorax isolierter Anaërobier.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des beratenden Hygienikers einer Armee.]

Von **M. Knorr,** Feldunterarzt.

Mit 1 Tafel und 3 Fig. im Text.

In der Mitteilung von L. Heim und M. Knorr über „anaërobiotische Anreicherung zur Reinzüchtung des Gasbrandbazillus" (München med. Wochenschr. 1917. S. 1246) wurde ein Weg zur schnellen Isolierung dieses Anaërobiers gezeigt. Bei Beginn der Gasbildung in der L. L.-Bouillon (binnen 7—10 Stunden, je nach Keimgehalt in der 1. Aussaat, nach 2—3 Stunden in Ueberzüchtungen) wird auf weitere L. L.-Bouillonröhrchen und schließlich auf Lentz-Heimsche Platte verimpft. Von ihr ist mühelos die sichere Reinkultur durch Abimpfung einzelstehender Kolonien unter dem Mikroskop zu erreichen. Die Anzahl der zwischen 1. Aussaat und Lentz-Heimscher Platte eingeschalteten L. L.-Bouillonkulturen richtet sich nach dem jeweiligen mikroskopischen Befund. Mehr als 2—3 Röhrchen waren jedoch bei unseren Untersuchungen nicht nötig. Ich erwähne dies nochmals, um auf den springenden Punkt der Reinzüchtung aufmerksam zu machen, da Plaut (München. med. Wochenschr. 1917. S. 1383) nur die Anreicherungsmethode in L. L.-Bouillon mit 10—30-stündiger Kulturzeit, also ohne Berücksichtigung der ganz bestimmten kurzen Zeit (unter 10 Stunden) und der oben beschriebenen Methode, erwähnt; dann deshalb, weil die Isolierung des nun zu beschreibenden Anaërobiers auf ähnlicher Grundlage beruht. Die Beschreibung und Technik der bei der Reinzüchtung verwendeten Anaërobenschale folgt am Schlusse.

Schon früher hatten wir die Frage aufgeworfen, ob nicht manche anaërobe Erdkeime durch zeitlich verschieden auftretendes Wachstum, das sich durch Gärung bemerkbar macht, voneinander zu unterscheiden und vielleicht zu trennen wären.

Als am 1. Nov. 1917 eine Aussaat von Erde in L. L.-Bouillon nach $7^1/_2$ Stunden zu gären anfing und sich im hängenden Tropfen unbewegliche Stäbchen, im Gram-Präparat nur grampositive, kurze Gebilde zeigten, legte ich sofort Kulturen in Lentz-Heimschen Platten und meinen Anaërobenschalen an. Während nach 16 Stunden die nach ersterer Methode hergestellten Kulturen verschiedenartige Kolonien zeigten, waren bei meiner, die Anaërobiose noch strenger bietenden Anordnung nur einheitliche Kolonien gewachsen. In allen Fällen wurde von diesen Platten ein streng anaërobes, äußerst kurzes, grampositives Stäbchen in Reinkultur gezüchtet.

Gestalt und Form des Bazillus bei Gram-Färbung aus Kulturen in flüssigen und festen Nährböden:

a) L. L.-Bouillon (16-stündig): Kurzes, dickes, häufig auch längliches Stäbchen, streng Jv +, einzeln, in Doppelverbänden und in Scheinfäden.

b) Herzmuskelbouillon mit Peptonzusatz (auf Phenolphthaleinpunkt mit Sodalösung alkalisiert): Quadratische, nahezu kokkenartige Gebilde, Jv +, selten Doppelverbände, keine Scheinfäden.

c) In Milchkulturen ist nahezu die Hälfte schon nach 16—24-stündiger Bebrütung bei 37⁰ im Degenerations- und Mazerationszustand; gezähnelte Konturen der Bakterienleiber; bei vielen kann auf ihr Vorhandensein nur durch Reste grampositiver Körnchen geschlossen werden. Hefenartige Blähformen nicht selten. Ueberwiegende Gram-Negativität bei besser erhaltenen Stäbchen.

d) In Traubenzuckergelatineagar treten massenhaft Scheinfäden in großer Länge auf. Die Gram-Beständigkeit und Dickenverhältnisse wechseln mehrmals innerhalb eines Fadens. Es bilden sich phantastische Schlieren und ösenartige Gebilde. Keulen- und spießförmige, grampositive Enden bei sonst gramnegativen Bakterien und umgekehrt. Auftreten schlankster (gewöhnlich Jv —) und geblähter Formen.

e) In Fleischwassergelatine (8-tägig) schwankt das Stäbchen großenteils in seiner Gram-Beständigkeit, Scheinfäden sind spärlich und in mäßiger Länge vorhanden. Teratologische Formen sind selten. In 14-tägigen Kulturen erscheinen fast nur sehr lange Scheinfäden von auffallender Zartheit und Gram-Beständigkeit.

f) Präparate von anaëroben, 3 Tage alten Loeffler-Platten ergeben ein für eine Reinkultur ganz ungewöhnliches Bild: Dicke Keime, Jv + bis Jv —, daneben Scheinfäden, wie bei Traubenzuckergelatineagar, jedoch in noch bunterem Wechsel von Form und Gram-Beständigkeit, Quellung, Verkürzung und Schwinden des Bakterienleibs bis zu schlanksten, gramnegativen Formen.

g) Auf der Agarplatte (Traubenzuckergelatineagar alkalisiert auf den Phenolphthalein-Punkt) herrschen (nach 16 Stunden) die grambeständigen, schlanken Gebilde vor, ohne daß gramnegative Formen fehlen. Es zeigen sich Scheinfäden von wechselnder Länge. Bei Zusatz von 2 Proz. Pepton, statt 1 Proz., treten dieselben ösen- und schlierenartigen Fäden wie bei f) auf. Jedoch ist die Gram-Beständigkeit bei der überwiegenden Anzahl der Fäden bewahrt.

Geißeln: Durch Färbung nach Zettnow nicht nachzuweisen.

Sporen: In 8—10 Tage alten Serumkulturen nicht selten; auf anderen Nährsubstraten ist Sporulation schwer zu erreichen. Die zitronenförmigen Sporen sind endständig.

Kulturelle Eigenschaften.

Anaërobes Wachstum. Der Bazillus entwickelt sich in schwach saueren bis stark alkalischen Nährsubstraten; die Gärung tritt am schnellsten in den äußersten Reaktionsgrenzen ein und erscheint in den dazwischenliegenden Graden zeitlich wechselnd, jedoch kaum später als nach 8½ Stunden. Die Trübung verschwindet rasch in den saueren Nährmitteln, bleibt aber in stark alkalischen mitunter wochenlang bestehen. Die Gärung selbst dauert 20—24 Stunden bei 37⁰ an, kann aber auch, besonders bei großer Organmenge, länger währen. Der Beginn der Gärung trat in der 1. Aussaat, als auch in Ueberzüchtungen stets nach

$7^1/_2$ Stunden ein, wenn man L. L.-Bouillon benützte. Von der 20. Ueberzüchtung ab erschien sie jedoch zwischen der 6. und 7. Stunde. Es wird Säure gebildet, und zwar bedurften je 10 ccm einer L. L.-Bouillonkultur nach 12 Stunden 4,5 ccm, nach 24 Stunden 6 ccm, nach 36 Stunden 9,5 ccm, nach 48 Stunden 7,0 ccm $^1/_{10}$ norm. NaOH zur Neutralisation bei Phenolphthalein als Indikator. Milchgerinnung tritt nicht ein; die Gärung in diesem Nährsubstrat tritt spärlich nach 18—24 Stunden auf. Serum wird nicht verflüssigt; es entsteht keinerlei Geruch, das Wachstum ist üppig und rahmig. In Traubenzuckergelatineagar in hoher Schicht tritt schon nach 12—16 Stunden Gasbildung und Wachstum uncharakteristischer, weniger als stecknadelkopfgroßer Kolonien ein. In Fleischwassernährgelatine mit 0,5 Proz. Traubenzucker erschienen nach 5—6 Tagen kugelige, schwärzliche Kolonien, die auch nach 14 Tagen noch nicht verflüssigten. Gasbildung tritt in ihr gewöhnlich am 10. Tage ein. Auf Agarplatten wachsen binnen 16—20 Stunden 1—2 mm große Kolonien mit einem erhabenen, weißen Punkt in der Mitte: sie haben bei schwacher Vergrößerung keine charakteristische Zeichnung, fein granuliertes Aussehen, eine farblose Randzone ohne Ausläufer, werden gegen die Mitte zu mehr und mehr dunkelbraun und sind in der Mitte selbst undurchsichtig. Beim Abimpfen sind sie etwas fadenziehend. Nach Lackmuszusatz wird die Umgebung zart gerötet. Auf Loeffler-Serumplatten hält sich der Bazillus wochenlang lebensfähig und bildet hier Sporen. Auf Blutalkaliagar nach Dieudonné kommt selbst nach Wochen kein Wachstum. Flüssige Kulturen riechen sauer (Buttersäure?).

Tierpathogenität.

Die Infektion geschah stets mit L. L.-Bouillonkulturen subkutan (sk.) oder intramuskulär (im.), wobei sich eine Verschiedenheit des Krankheitsverlaufes und Sektionsbefundes nicht ergab. Der Bazillus ist pathogen für Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse. Andere Tiere standen nicht zur Verfügung. Wegen Tierknappheit wurden Meerschweinchen verwendet, die vor 6 Monaten intraperitoneal mit Urinsediment von infektiösem Ikterus infiziert worden und gesund geblieben waren.

Kaninchen erkrankten in den ersten Tagen an mehr oder weniger ausgebreiteten Oedemen, gingen aber, selbst bei Infektionsmengen von über 5 ccm, erst nach Wochen, wahrscheinlich an dem großen Hautdefekt (die ganze Brusthaut war in 2 Fällen nekrotisch) oder an der gleichzeitigen starken Durchtränkung des Unterhautbindegewebes mit einem gelblichen, süßlich riechenden Eiter, zugrunde. Weiterhin war die allmähliche Abmagerung bis zur Hälfte des ursprünglichen Körpergewichtes bezeichnend, ferner daß die Umgebung des Anus in auffallender Weise verschmutzt war (Inkontinenz vom 6.—8. Tag ab einsetzend).

Sektionsbefund (No. 1): Die gesamte Brustmuskulatur ist mit einer $^1/_2$ cm dicken, käsigen, gelblichen, süßlich riechenden Eiterschicht bedeckt. Die Muskulatur blaß und trocken. Kein Gas. Starke Injektion der Gefäße. Bauch- und Brusthöhle exsudatfrei. Dünndarm stark gebläht. Leber blaß mit roten Tüpfeln und Streifen. Milz aschgrau. Nebennieren schwach gerötet. Bakterien wurden nirgends gefunden.

Von 4 Meerschweinchen erlagen 3 in längstens $3^1/_2$ Tagen der Infektion. Tod und Kulturalter standen dabei in gewissem Zusammenhang. Schon nach 2 bis 3 Stunden deutlich fühlbares Oedem, das im Laufe weiterer 5—10 Stunden die ganze Bauch- und Brustseite, auch bei Infektion am Rücken, befiel. Gas konnte in vivo nur in 1 Falle nachgewiesen werden. Der Krankheitsverlauf beim Meerschweinchen (6), das den Folgen der Infektion nach 32 Tagen erlag, bot folgendes Bild: Nach 2—3 Stunden Oedem der rechten Brustseite, das bereits nach 12 Stunden schweißartig, unter gleichzeitigem Haarausfall, durchsickerte. Am 4. Tage erfolgte Hautabstoßung in Talergröße. Von nun ab starke, nicht stinkende Eiterung.

Tabelle I.

No.	Tierart	Kultur-alter Std.	Impfung mit ccm	sk. im.	wohin	Tod nach	Wesentliche Krankheitserscheinungen
1	Kaninchen	22	15	sk.	Rücken	16 Tg.	Kot-Inkontinenz, Abmagerung, anfängl. Oedem an Impfstelle, dann Eiterherd am Bauch
2	„	15	15	„	Brust	—	Oedem, dann dauernde Eiterung an Impfstelle
3	Meerschweinchen	15	1,5	im.	„	20 Std.	Oedem an Bauch u. Brust, kein Gas
4	„	$7^1/_2$	1,5	sk.	„	36 „	dgl.
5	„	12	1,5	„	Rücken	14 „	Oedem an Bauch u. Brust, Gas
6	„	24	1,5	„	„	32 Tg.	Oedem, dann Eiterung
7	weiße Ratte	12	1,5	„	„	5 Std.	starker Sopor, kein Oedem
8	graue „	$12^1/_2$	1,5	im.	Brust	16 „	Oedem an Impfst., Sopor, kein Gas
9	weiße „	15	1,5	sk.	Rücken	20 „	dgl.
10	„ „	20	1,5	„	„	50 „	„
11	„ „	24	1,5	„	„	76 „	„
12	graue „	36	1,5	„	„	—	kurze Mattigkeit ohne weitere Erscheinungen
13	„ „	48	1,5	„	„	—	dgl.
14	weiße Maus	12	0,25	„	„	—	geringes Oedem, ohne weitere Erscheinungen
15	„ „	12	0,3	„	Schwanzwrz.	—	dgl.
16	„ „	12	0,5	„	Rücken	—	starkes Oedem am Bauch, Eiterung, Hautdefekte
17	„ „	15	0,5	„	Schwanzwrz.	12 Std.	großes Oedem am Bauch, Brust, ohne Gas
18	„ „	24	0,5	„	Rücken	27 „	dgl.

Sektionsbefunde: Hämorrhagisch-seröses, geruchloses Infiltrat der Ventralseite (3, 4) mit gallertartiger Beschaffenheit (5). Die Menge der Oedemflüssigkeit betrug 30—50 ccm. Haut in allen Fällen grünlich verfärbt, Haare leicht entfernbar, Muskulatur weich (3, 4, 5) oder nur blaß (6). Starke Injektion der Gefäße. Rein seröse Exsudate in Brust- und Bauchhöhle (3, 4), nur ganz gering in Bauchhöhle (5). Leber überall wie bei Kaninchen typisch verändert, Milz ohne Besonderheit. Nebennieren stark gerötet (3, 5). Der Bazillus wurde gefunden: bei 3, 4 in Milz, Leber, Herzblut, Infiltrat und Exsudat, bei 5 nur in Oedemflüssigkeit.

Ratten zeichneten sich durch ihre große Empfindlichkeit besonders gegen 12 bis $12^1/_2$-stündige Kulturen aus. Auch hier war auffällig, daß Tod und Kulturalter in Zusammenhang standen. Mit Kulturen, die über 24 Stunden alt waren, konnte tödlicher Ausgang nicht erreicht werden. Den $7^1/_2$—24-stündigen Kulturen erlagen dagegen alle Tiere in längstens 80 Stunden. Die Ratten verfielen rasch in soporösen Zustand, der sich allmälich so weit steigerte, daß die Tiere wie leblos im Käfig saßen oder lagen und selbst auf stärkere Berührung häufig nicht reagierten. Nach den Sektionsbefunden und dem raschen Tod zu schließen, führt wahrscheinlich das vorzüglich in den 12—$12^1/_2$-stündigen Kulturen enthaltene Gift den Tod in 5 bis längstens 16 Stunden herbei. Der Grund für dieses Verhalten ist wahrscheinlich in der Wirkung der bei älteren Kulturen rasch zunehmende Säure zu suchen. Die Säure konnte einerseits das Proliferationsvermögen der Bakterien dauernd hemmen oder vielleicht ihre Menge beträchtlich verringern, andererseits wäre auch ihr schädigender Einfluß auf die Giftproduktion oder auf das gebildete Gift selbst denkbar.

Sektionsbefunde: Sulzig-seröse, geruchlose Infiltration in Walnußgröße in der Umgebung der Impfstelle. Bei allen Tieren Muskulatur trocken und blaß. Kein Gas. Meistens seröses Exsudat in beträchtlicher Menge bei No. 9, weniger bei 7, nur in Brusthöhle bei 11, kein Exsudat bei 10. Gefäße stark infiziert. Dünndarm nahezu

immer mit Gas gefüllt. Leber typisch wie bei Kaninchen und Meerschweinchen verändert. Milz ohne Besonderheit. Nebennierenrötung, bei 7, 8, 9 ausgesprochen.

Der Bazillus fand sich bei allen Tieren im Infiltrat und in Exsudaten, auch in Leber bei 10, in Leber, Milz und Herzblut bei 9.

Herr Prof. Dr. Oberndorfer hatte die Güte, Schnitte aus der Leber (der Ratte 8(zu untersuchen und den nachstehenden Befund mir mitzuteilen: In der Leber ist vor allem der Unterschied zwischen vereinzelten dunkel gefärbten Leberzellen und der Mehrzahl der hell gefärbten auffallend. Die dunkel gefärbten haben dunkles, dichtes Protoplasma, sind vielfach zweikernig, ihre Kerne sind dicht, chromatinreich. Die hellen Zellen zeigen gerade das umgekehrte Verhalten, auffallend sind die Vakuolenbildungen um den Kern. Die dunkel gefärbten Zellen scheinen die Umgebung der Zentralvenen zu bevorzugen. Gegen den Rand zu nimmt die hellere Färbung und die Aufquellung der Leberzellen stark zu. Die Kerne verlieren zum großen Teil ihre Chromatinsubstanz und stellen schließlich nur mehr helle Scheibchen und einzelne Chromatinkörner dar. Die gequollenen, hellen Leberzellen, deren Protoplasma stark vakuolisiert ist, berühren sich hier vielfach, so daß das trabekuläre Gefüge an diesen Stellen kaum mehr zu erkennen ist. Offenbar liegt ein schwerer degenerativer Prozeß hier in der Leber vor. Die Veränderungen haben einige Aehnlichkeit mit künstlicher Phosphorvergiftung.

Weiße Mäuse erkrankten an Impfmengen über 0,3 ccm nur in der Hälfte der Fälle mit tödlichem Ausgang. 0,25 ccm führten kurzdauernde Erkrankung herbei. Die Tiere genasen dann scheinbar wieder, wobei Hautnekrosen und Eiterungen nahezu immer auftraten, starben aber nach 3—4 Wochen.

Sektionsbefunde: Sulzig-seröses, ausgedehntes, geruchloses Infiltrat, starke Gefäßinjektion, keinerlei Exsudat in Brust- und Bauchhöhle. Leber wie bei anderen Tieren typisch verändert, Milz bei No. 18 etwas vergrößert, Nebennierenrötung bei 17. Die Bazillen fanden sich nur im Infiltrat, nicht in den Organen.

Im allgemeinen war für alle Tiere, die dem Oedem selbst nicht während 80 Stunden erlagen, Abmagerung, großfleckige Hautabstoßung und starke Eiterung bezeichnend. Als typisches Krankheitssymptom während des Lebens ist das Oedem anzusprechen.

Versuche mit dem Bakteriengift siehe Tabelle V.

Dieser Bazillus ist nun auch menschenpathogen. Denn ein aus Exsudat von Haematopneumothorax gezüchteter Bazillus stimmte in allen seinen Eigenschaften mit dem aus Erde stammenden Bazillus überein.

Aus der Krankengeschichte sei folgendes mitgeteilt:

Gefr., 21 Jahre alt.

22. X. Schrapnellschußverletzung. Einschuß 4 Querfinger unter l. Schultergräte, l. Lunge Haematopneumothorax. Therapie zunächst konservativ: Feldlazarett.

13. XI. Kriegslazarett. Röntgen-Aufnahme: Flüssigkeitserguß bis Mitte Scapula, Schrapnellkugel im Körper des 6. oder 7. Brustwirbels.

14. XI. Atemnot, Aspiration von 1500 ccm rötlichbrauner, eigentümlich süßlich riechender Flüssigkeit.

17. XI. Punktion: 600 ccm der gleichen Flüssigkeit.

20. XI. Punktion ergibt 700 ccm brauner dicker Flüssigkeit.

23. XI. Röntgen-Befund: Flüssigkeitserguß über dem l. Zwerchfell fast bis zur Mitte der Lunge.

24. XI. Erneuter Temperaturanstieg bis 39,2 °. Bei Punktion 300 ccm rein eiteriger Flüssigkeit.

27. XI. In Lokalanästhesie wird in der hinteren Axillarlinie je ein 5 cm langes Stück der 9. und 10. Rippe entfernt, die Pleura durchstoßen. Es entleert sich nahezu 1 Liter eiteriger Flüssigkeit nebst zahlreichem schartigen Gerinnsel. Pleura zeigt fibrinös-eiterigen Belag. Einlegen von 2 Gummidrains; Haut- und Muskelnähte.

30. XI. Temperatur ständig normal. Reichliche Wundabsonderung, gute Abflußbedingungen.

8. XII. Pat. erholt sich zusehends. Verband immer noch stark eiterig durchtränkt, Temperatur ständig subfebril.

8. XII. L. Lunge in der äußeren Hälfte klar, von oben bis zum Zwerchfell, dieses unbeweglich. Von der medialen Zwerchfellhälfte zieht ein handbreiter, mäßig dichter Schatten nach oben, Flüssigkeitsspiegel nicht sichtbar.

Fieberkurven.

Die Temperaturen erheben sich mit Zunahme des Emphysems, um dann nach der Punktion zur Norm abzufallen. Der Pat. litt außerdem etwa 4 Wochen ständig an Diarrhöe.

Am 17. XI. kam Punktionsflüssigkeit gleichen Datums zur bakteriologischen Untersuchung. Es ergab sich: morphologisch, kulturell und im Tierversuch völlige Identität mit dem aus Erde isolierten Bazillus.

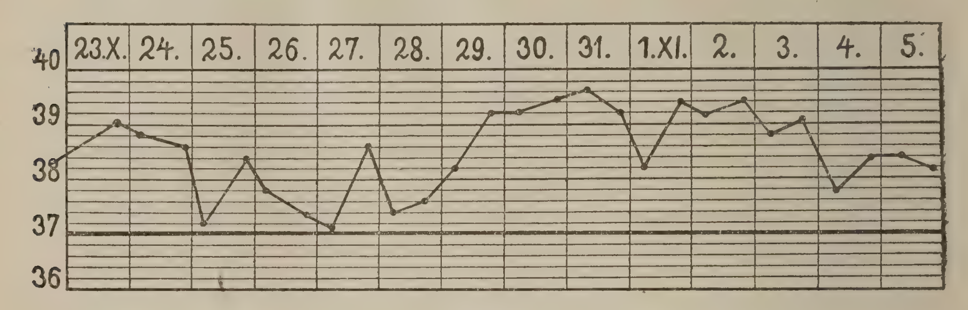


Fig. 1.

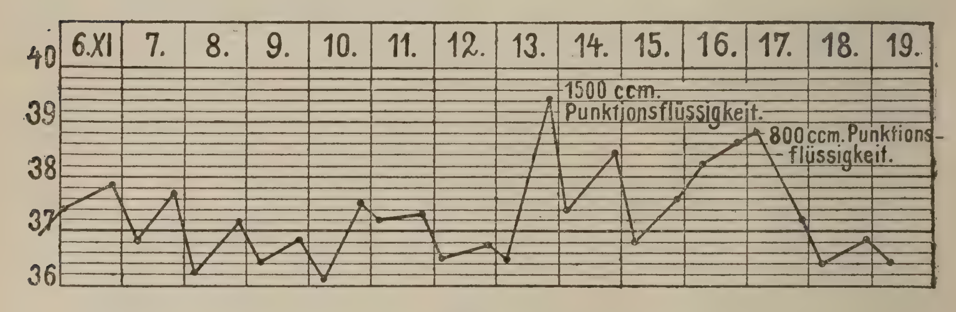


Fig. 2.

Die Punktionsflüssigkeit enthielt den Bazillus in Reinkultur.

Tierversuche mit Kulturen.

Die Infektion geschah mit L.L.-Bouillonkulturen. Der typisch schnelle, tödliche Verlauf mit 12-stündigen Kulturen war bei Ratten wiederum auffällig.

Da nach dem Ausfall der Impfungen zu vermuten war, daß die Bazillen ein ektogenes Gift erzeugten, wurde versucht, ob Kulturfiltrate giftig wirken.

Zur Filtration standen nur Berkefeld-Filter zur Verfügung. Ihre Verwendbarkeit zur Giftgewinnung beurteilt Prof. Dr. E. Ficker (Med. Klin. 1917. S. 1181) dahin, daß sie bei seinen Versuchen entweder ein etwas abgeschwächtes oder ein stark abgeschwächtes oder gar kein Gift lieferten. In diesem Sinne dürften auch folgende Versuche zu beurteilen sein: Die L. L.-Bouillonkulturen wurden zuerst durch gehärtete Papierfilter, dann durch das Berkefeld-Filter geschickt. Die Filtrate erwiesen sich stets keimfrei.

Tabelle II.

No.	Tierart	Kultur-alter Std.	Impfung mit ccm	sk. im.	wohin	Tod nach	Wesentliche Krankheitserscheinungen
1	Kaninchen	22	5	sk.	Rücken	17 Tg.	Kot-Inkontinenz, Abmagerung, Oedem, Eiterung an Brust u. Bauch
2	„	15	1,5	im.	Brust	—	Oedem, Eiterung an Impfstelle
3	Meerschweinchen	10	1,5	sk.	„	84 Std.	Oedem an Brust u. Bauch, ohne Gas
4	„	24	1,5	„	Rücken	80 „	dgl.
5	„	12	1,5	im.	Brust	9 Tg.	Oedem an Brust u. Bauch, ohne Gas, Eiterung
6	weiße Ratte	12	1,5	„	Rücken	16 Std.	Oedem an Impfst., Sopor
7	„ „	$12^1/_2$	1,5	sk.	„	12 „	Oedem an Impfst., Sopor
8	„ „	24	1,5	„	„	78 „	Oedem an Impfst., Sopor
9	„ Maus	20	0,5	„	„	24 „	Oedem an Impfstelle
10	„ „	20	0,4	„	„	26 „	Oedem an Impfstelle
11	„ „	20	0,25	„	„	—	Oedem am 3. Tage verschwunden

Tabelle III.

A. Filtrat einer 12-stündigen L. L.-Bouillonkultur des aus Erde isolierten Keimes.

No.	Tierart	Dosis ccm	Impfung	Tod nach	Wesentliche Krankheitserscheinungen
1	Meerschweinchen	5	ip.	—	2., 3. Tag verminderte Freßlust, sichtliche Mattigkeit
2	Kaninchen	10	iv.	—	ohne wahrnehmbare Erscheinungen
3	weiße Ratte	1,0	sk.	9 Tg.	verminderte Freßlust, Abmagerung
4	„ „	1,5	„	7 „	„ „ „

Tabelle IV.

B. Filtrat einer 12-stündigen L. L.-Bouillonkultur des aus Punktionsflüssigkeit gewonnenen Keimes.

No	Tierart	Dosis ccm	Impfung	Tod nach	Wesentliche Krankheitserscheinungen
1	Meerschweinchen	5	ip.	—	ohne
2	Kaninchen	15	iv.	—	Abmagerung
3	weiße Ratte	1,0	sk.	13 Tg.	„
4	„ „	1,0	„	11 „	„

Versuche mit dem Gift älterer Kulturen ergaben im wesentlichen das gleiche Bild. Der Tod trat aber fast immer 1—2 Tage später ein als bei den Giften der 12-stündigen Kulturen. Vielleicht dürfte dies im Einklang mit den Tierversuchen bei Bakterieninfektion stehen, zumal auch hier wieder ein Zusammenhang von Tod und Giftalter, insbesondere bei Ratten, zu beobachten war. Die Sektionsbefunde bei den verendeten Ratten ergaben, außer starker Abmagerung, nichts Wesentliches.

Die Filtrate wirkten ferner hämolytisch auf Hammelblutkörperchen. Mit anderen Blutkörperchen wurden keine Versuche angestellt. Filtrate

von 12-stündigen L. L.-Bouillonkulturen des aus Erde und des aus dem Exsudat des Haematopneumothorax gezüchteten Bazillus wurden mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Tabelle V.

Verdünnung		1:1,5	1:2	1:3	1:4	1:5	1:8	1:10	1:16	1:20	1:25
Erde-Bazillen nach	2h 37°	++++	+++	++	+	+	—	—	—	—	—
	24h ZT.	++++	++++?	+++	++	+	+	—	—	—	—
Exsudat-Baz. nach	2h 37°	++++	++++?	+++	+	+	+	—	—	—	—
	24h ZT.	++++	++++?	+++	++	+	+	—	—	—	—

Anm.: ++++ = glatte, +++ = sehr starke, ++ = starke, + = etwas. — = keine Hämolyse. Die gleichzeitig angelegten Kontrollen zeigten keine Hämolyse.

Es gelang also auch mit diesem Versuche, eine bemerkenswerte Uebereinstimmung des Erd- und Menschenstammes nachzuweisen, sie erstreckte sich sogar auf das zeitlich gleichmäßige Fortschreiten der Hämolyse in den beiden Reihen.

Ueberblick.

Es wurde sowohl aus Erde als auch aus Punktionsflüssigkeit der gleiche Anaërobier gezüchtet. Die Infektionsversuche mit den Reinkulturen beider Stämme boten das gleiche Bild. Die starke Flüssigkeitsansammlung, dann späterhin das Auftreten von Eiter, ferner die Darmerscheinungen bei den Tieren, vor allem bei den Kaninchen, gleichen dem Krankheitsverlauf beim Menschen. Die Infektion beim Menschen kam wahrscheinlich durch Erde, die an der Schrapnellkugel haftete, zustande.

Bezüglich der Frage über das jahreszeitliche Vorkommen von Anaërobiern im gedüngten Erdboden wurde ein gewisser Hinweis gewonnen dadurch, daß der Erdestamm aus einem Salatbeet gezüchtet wurde, aus dem im Juni oder Juli, obwohl die Entnahmen an der gleichen Stelle stattfanden, in öfteren Versuchen stets Bac. phlegmones emphysematosae (Fränkel) gefunden wurde. Dies gelang nun im November niemals mehr. Immer, im ganzen 14mal, wurde der beschriebene Bazillus isoliert.

Die zeitlichen Gärungsunterschiede gegenüber dem Gasbrandbazillus konnte ich auch mit einem frisch aus Wundsekret eines Kranken isolierten Gasbrandbazillus feststellen. Während beim Bac. emphysem. die Gärung in der L. L.-Bouillon mit Paraffinüberschichtung in der ersten Aussaat nach 7—10 Stunden, in Ueberzüchtungen nach 2—3 Stunden eintritt, beginnt beim beschriebenen Bazillus die Gärung sowohl in der ersten Aussaat, als auch nach Ueberzüchtungen nach $7^1/_2$ Stunden. Da die Zeit des Eintrittes der Gärung in gewissen Grenzen von der Menge und Art des eingesäten Stoffes abhängig ist, wurde bei vergleichenden Untersuchungen stets mit möglichst gleicher Menge einer bestimmten Kultur, z. B. einer L. L.-Bouillonkultur, gearbeitet. Wie beim Gasbrandbazillus[1]) hat sich auch beim Tierversuch die Infektion besonders mit jüngeren L. L.-Bouillonkulturen als sehr wirksam erwiesen.

Der Bazillus scheint manche Aehnlichkeit mit dem Bac. fundiliformis (J. Hallé; C. Kißkalt, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1270) zu haben. Mangels einer Kultur und des einschlägigen Schrifttums konnte der Vergleich mit dem beschriebenen Bazillus nicht vorgenommen werden.

Den Bazillus haben wir wegen seiner ausgeprägten teratologischen Formen auf den verschiedenen Nährmitteln Bacillus teras genannt.

Beschreibung der Anaërobenplatte.

Man braucht 2 Innenteile von Petri-Schalen gleichen Durchmessers, die eine Schale für den Nährboden von 1 cm, die andere für das Absorptionsmittel von 1,5 bis 1,6 cm Innenhöhe. Das Absorptionsmittel beträgt, je nach dem gewünschten Absorptionsgrad, 10—50 ccm.

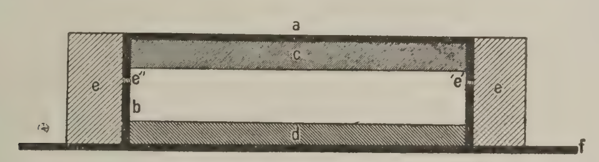


Fig. 3. Querschnitt der Anaërobenschale: *a* Platte I, *b* Platte II, *c* Nährboden, *d* Absorptionsflüssigkeit, *e* Plastilin, *f* Glasplatte.

Es bleibt dann bei einer Nährbodenmenge von ca. 40—45 ccm in Platte I ein Luftraum von 70—110 ccm mit einem Gehalt von 14,7—23,1 ccm Sauerstoff.

Nach dem Liebigschen Verfahren zur Sauerstoffabsorption (F. Treadwell, Analytische Chemie. Bd. 2) werden von 1 ccm einer Lösung, die aus 1 Teil 25-proz. Pyrogallollösung und 6 Teilen einer konzentrierten Kalilauge (3 : 2) besteht, 12 ccm Sauerstoff absorbiert, von 10 ccm also 120 ccm, von 50 ccm 600 ccm Sauerstoff. Da die Absorptionsmöglichkeit ein Vielfaches des Sauerstoffes der Schale beträgt, ist dem beim Plattenschluß nachdrängenden Sauerstoff der Luft reichlich Rechnung getragen. Natriumhydrosulfit nach H. Franzen; W. Kulka (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 59. S. 554) als Lösung von 1 Teil $Na_2S_2O_4$ in 5 Teilen Wasser mit Zusatz von 4 Teilen KOH 5 : 7 Aq. hat sich uns nicht so gut bewährt wie das Pyrogallolverfahren. Ein brauchbares Pyrogallolverfahren ist auch das nach W. Kulka (l. c.): 2 g Pyrogallol + 20 ccm einer 10-proz. Kalilauge. Doch ist hier der Pyrogallolverbrauch ziemlich groß.

Zum Gebrauch wird Platte II etwas erwärmt, auf eine warme Glasplatte (15 × 15 cm) gesetzt und mit einem 2 cm dicken Plastilinring umgeben, wobei ihr oberer Rand ebenfalls, und zwar etwa 2 mm hoch mit Plastilin überstrichen wird. Man füllt jetzt die Pyrogallollösung ein und beimpft Platte I, dann wird Kalilauge zugegeben, sofort Platte I auf II gepreßt und der gasdichte Verschluß durch Verstreichen mit dem schon vorhandenen Plastilin gesichert. Beim Oeffnen der Schale schiebt man mit einem Skalpell das Plastilin bis zur Höhe der Platte II zurück. Die Pyroschale ist in beschriebener Weise nach Abspülen des Pyrogallols mit Wasser und Trocknung in der Wärme für den nächsten Versuch wieder zu gebrauchen. Hält man mehrere solcher Pyroschalen mit Plastilinring vorrätig, so ist die Anlegung anaërober Plattenserien und Einzelplatten mit Leichtigkeit zu betätigen. Der Nährboden in Platte I muß vor Gebrauch gut trocken sein.

Der Vorzug der Platte ist die sichere Absorption auch der letzten Sauerstoffreste, so daß selbst sehr strenge Anaërobier zu gedeihen vermögen und fakultative im Gegensatz zu anderen Verfahren (Lentz-Heimsche Platten) zurückgehalten werden. Die leidige Beschlagung der Nährbodenoberfläche mit Feuchtigkeit infolge zu rascher Abkühlung, die das Isoliertbleiben der Kolonien gefährdet, wird durch die Dicke der Nährbodenschicht und die Dicke des Plastilinrings vermieden. Das Wachstum der Kolonien ist auch bei geschlossener Schale auf dem braunen Untergrund mit bloßem Auge zu verfolgen, wenn man zu 70 Teilen 3-proz. Nähragar noch 30 Teile Nährgelatine zur Erhöhung der Durchsichtigkeit zugesetzt hat. Da es möglich ist, sehr rasch die Anaërobiose wiederherzustellen, kann man die Kulturplatte für kurze Zeit, in der die Keime nicht nennenswert geschädigt werden, abnehmen, um sie unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung durchzusehen. Der Verbrauch an Pyrogallol ist bei dieser Anordnung gering, vom Plastilin geht überhaupt nichts verloren.

Am Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Generalarzt Prof. Dr. L. Heim, für die zahlreichen Anregungen auch an dieser Stelle meinen gehorsamsten Dank auszusprechen. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. E. Zettnow für die ausgezeichneten Photogramme und die Zusammenstellung der Tafel, Herrn Prof. Dr. Oberndorfer für die pathologischen Befunde und Herrn Stabsarzt Prof. Dr. Grashey für den Auszug aus der Krankengeschichte.

Erklärung der Tafelfiguren.

Die Vergrößerung ist bei allen Figuren 1000-fach.

Fig. 1 u. 2. Präparat aus 7-stündiger L. L.-Bouillon; Gram-Färbung.
Fig. 3 u. 4. Involutionsformen in einem Ausstrich von 12 Tage alter Loeffler-Platte. Stamm vom Menschen.
Fig. 5. Stamm vom Menschen; 48 Stunden auf Loeffler-Platte. Neben kurzen Bazillen finden sich dickere, nicht mehr normale Verbände. Gram-Färbung.
Fig. 6 u. 7. Sporen; Präparat wie bei Fig. 3 u. 4.
Fig. 8. Stamm aus Erde von 24 Stunden alter Kultur auf Agar. Gram-Färbung.
Fig. 9. Stamm vom Menschen; 48 Stunden auf Agar. Gram-Färbung. Die Fig. 8 und 9 sind einander zum Verwechseln ähnlich.
Fig. 10. Stamm vom Menschen; 48 Stunden auf Loeffler-Platte; viele schmale, schlecht sich färbende Fäden. Gram-Färbung. (G. C.)

Ueber ein bewegliches, dem Milchsäurestreptococcus (Streptococcus acidi lactici) nahestehendes Bakterium.

[Aus einem Laboratorium des beratenden Hygienikers einer Armee (Generaloberarzt Prof. Bischoff).]

Von **A. Flatzek,** Leiter des Laboratoriums.

Mit 2 Figuren im Text.

Es gelang mir, in einem bakteriologischen Laboratorium des Feldheeres einen beweglichen, dem grampositiven Milchsäuregärungserreger nahestehenden Mikroorganismus zu züchten, dessen Beschreibung im folgenden gegeben werden soll. Zuvor muß jedoch hervorgehoben



Zettnow phot.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

werden, daß die Literatur nur in ganz beschränktem Umfange zugänglich war. Außer den bekannten Werken von Kolle-Hetsch (1917) und Lehmann-Neumann (1912) stand fast nichts zur Verfügung. Doch dürfte die Tatsache, daß bei Lehmann-Neumann die zu jener Gruppe gehörigen Bakterien als unbeweglich beschrieben werden, die Veröffentlichung des von mir erhobenen Befundes rechtfertigen.

Herkunft und Morphologie.

Das fragliche Bakterium ist aus menschlichem Stuhl gezüchtet und grampositiv. Der Form nach gleicht es am meisten einem Diplococcus mit ausgesprochener Lanzettform, und zwar hat es eine auffallende Aehnlichkeit mit dem Diplococcus lanceolatus (Pneumococcus). In Bouillon bildet es kurze Ketten von 4—6, höchstens wohl 8 Gliedern. Doch ist auch in Bouillon die Diploform die vorwiegende. Die auffallendste Eigenschaft des Bakteriums ist seine Beweglichkeit. In Bouillonkulturen, die bei Bruttemperatur gewachsen sind, findet man gewöhnlich nur einzelne bewegliche Individuen. Hält man jedoch ein beimpftes Bouillonröhrchen — gewöhnliche neutrale oder schwach alkalische Nährbouillon — bei Zimmertemperatur und untersucht im hängenden Tropfen nach 24 Stunden oder später, so wird man die Beweglichkeit nur ausnahmsweise vermissen. Für gewöhnlich ist sie deutlich ausgeprägt, nicht selten sehr lebhaft. Sie ist wackelnd, schlängelnd, auch wohl schießend. Doppelindividuen und Ketten bewegen sich in gleicher Weise durch das Gesichtsfeld.

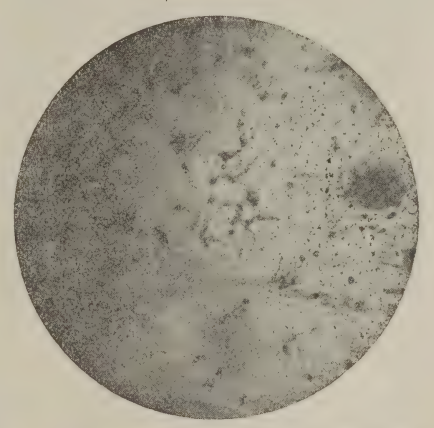


Fig. 1. Geißelpräparat (Zettnow). Aufgen. bei Zeiß, Okul. 4, Obj. $^1/_{12}$.

Es war nun festzustellen, welcher Art die Begeißelung war. Mit der Zettnowschen Methode gelang ihre Darstellung: Sowohl die Doppelindividuen als auch die Ketten besitzen einen Kranz von zahlreichen, langen Geißeln, die im Präparat gewellt erscheinen (Fig. 1).

Die mikrophotographischen Aufnahmen verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dipl.-Ing. Wendt.

Ueber die Anzahl der Geißeln lassen sich genaue Angaben schwer machen, da ihre Zählung bei der Schlängelung und vielfachen Verschlungenheit der einzelnen Fäden sehr schwierig war. Bei Diploformen konnte ich häufig 6—8 zählen, bei Ketten war die Zahl oft außerordentlich groß.

Wachstum und chemische Leistungen.

Das Bakterium wächst aërob auf den gewöhnlichen lackmus-neutralen oder schwach alkalischen Nährböden. In alkalischer Bouillon war das Wachstum nicht besser als in neutraler oder schwach alkalischer. Es gedeiht auch unter anaëroben Verhältnissen (geprüft in Bouillon und im Agarstich bei Ueberschichtung mit Paraffinöl bzw. Agar sowie im

Buchner-Röhrchen; hier Wachstum deutlich gehemmt). Seine Haltbarkeit beträgt in Bouillon und auf Agar wenigstens mehrere Wochen.

Agarplatte: Das Wachstum ist ziemlich schwach, aber sehr charakteristisch. Nach 24 Stunden sind die oberflächlichen Kolonien klein, etwa $^1/_2$ mm im Durchmesser, rund, leicht erhaben, gewöhnlich tautropfenartig. Nach 48 Stunden haben sie einen Durchmesser von etwa 1 mm erreicht, sind flach geworden, „in die Breite gegangen". Bei Betrachtung mit bloßem Auge oder Lupe bei durchfallendem Licht erkennt man einen äußeren Wall und eine leicht eingedellte Mittelscheibe. Ein besonders schönes Bild bietet die Betrachtung mit dem Mikroskop bei 50—100-facher Vergrößerung: Ein äußerer, kranzartiger Wall und eine flache, fast ebene Mittelscheibe. Der Wall ist dichter gekörnt, die Mittelscheibe homogen, so daß der Wall intensiver gefärbt erscheint. Die Kolonien konfluieren gern, und es entstehen dann die schönsten Figuren, besonders gern Achten. Besser als die Beschreibung gibt Fig. 2 das Bild wieder. Beim Größerwerden der Kolonien lösen sich vom Wall gekörnte Schollen los und verschieben sich nach der Mitte zu, so daß schließlich der Unterschied zwischen Wall und Mittelscheibe verschwimmt und das Relief verloren geht[1]). Die tiefen Agarkolonien sind klein, unregelmäßig rund und lassen die charakteristische Form der oberflächlichen zwar auch, jedoch nicht so deutlich erkennen. Ein andeutungsweise ähnliches Bild konnte ich übrigens auch bei den oberflächlichen Agarkolonien des Pneumococcus beobachten.



Fig. 2. 48 Stunden alte Agarkolonien. Aufgenommen bei Zeiß, Okul. 4, Obj. A.

Agarstich: Im ganzen Verlauf des Stichkanals kräftiges Wachstum. Von der Mitte gehen lamellenartige Scheibchen nach den Seiten aus. (Auch hier große Aehnlichkeit mit einer Stichkultur des Pneumococcus, nur daß mein Pneumokokkenstamm nicht so tief hinabwuchs.)

Ascitesagarplatte: Bei reichlichem Zusatz von Ascitesflüssigkeit sind nach 24 Std. fette Kolonien von etwa 1,5 mm Durchmesser gewachsen, die zart und durchsichtig sind. Mikroskopisch: kein Reliefbild, homogene, feine Körnelung. Nach 48 Std. beträgt der Durchmesser ca. 2 mm. Die Kolonien weisen jetzt andeutungsweise ein ähnliches Bild auf wie auf Nähragar gewachsene.

Gelatineplatte: Langsames Wachstum, keine Verflüssigung. Tiefe und oberflächliche Kolonien gleichartig, kreisrund, homogen, nicht charakteristisch. Gelatinestich: Zartes Wachstum, wie eine feine Membran.

Bouillon: Sehr gutes Wachstum. Die Bouillon wird diffus getrübt, keine Häutchenbildung, kein Bodensatz.

Aus Milch- und Traubenzucker wird Säure, kein Gas gebildet.

Milch: Reaktion wird sauer. Aeußerlich keine Veränderung; keine Gerinnung innerhalb 8 Tagen.

Es wäre nunmehr eine Reaktion zu besprechen, die ich kurz als „Gelbreaktion" bezeichne, wohl wissend, daß es sich im Prinzip — wenigstens zum Teil — um die schon von anderen Bakterien her bekannte Reduktion des Lackmusfarbstoffes handelt.

Besät man ein Kulkasches Lackmus-Traubenzuckerröhrchen (50 ccm neutraler Nähragar, 0,25 g Traubenzucker, in wenigen Kubikzentimetern destillierten Wassers gelöst; getrennt sterilisieren und vereinigen; dazu 5 ccm Lackmuslösung. 10 Tropfen 10-proz. Sodalösung über den Lack-

1) Diese charakteristische Form der Kolonien konnte ich übrigens nicht regelmäßig beobachten. Es scheint vielmehr eine besondere Zusammensetzung des Agars zu ihrem Zustandekommen erforderlich zu sein. Häufig bekommt man nur einen perlenkranzartigen Rand zu sehen.

musneutralpunkt hinaus hinzufügen, in Röhrchen zu 3—4 ccm abfüllen)[1]) mit meinem Bakterium und hält es bei 37°, so beobachtet man folgendes: Das Röhrchen hat normalerweise eine blauviolette Farbe. Schon nach 2—3 Stunden setzt im Innern des Röhrchens eine Reduktion des Lackmusfarbstoffes ein, die, sobald sie einmal begonnen hat, geradezu zusehends fortschreitet. Nach etwa 4 Stunden ist das ganze Röhrchen entfärbt und zeigt nun die Farbe des Nähragars. Nur an der Oberfläche ist ein schmaler, blauvioletter Ring stehen geblieben: der Lackmusfarbstoff ist hier, infolge des guten Sauerstoffzutrittes, nicht reduziert. Nun setzt eine langsame Rotfärbung des Röhrchens ein, die der Ausdruck der Säurebildung aus Traubenzucker ist. Zunächst wird der blauviolette Ring rot, während der übrige Teil des Röhrchens intensiver gelb wird: Gelbreaktion. Darauf schreitet die Rötung langsam von oben nach unten über den ganzen Nährboden hin. Nach 24 Stunden ist das Bild: oben roter Ring, Rest gelb, gewöhnlich intensiv honiggelb; nach 48 Stunden: breiter, roter Ring, Rest gelb bis rötlichgelb. Nach 3—4 Tagen ist die Durchsäuerung des Nährbodens beendet, das ganze Röhrchen ist rot.

In auf gleiche Weise hergestelltem — traubenzuckerfreiem — Milchzuckeragar verläuft die Reaktion ähnlich, nur langsamer. Die Gelbfärbung tritt hier nicht so zutage, vielmehr hat man nur den Eindruck der Entfärbung. Die „Durchsäuerung" ist nach etwa 8 Tagen beendet. Auch in zuckerfreiem Nähragar, der analog mit Lackmus- und Sodalösung versetzt ist, tritt eine ähnliche Reaktion ein, wie nicht anders zu erwarten. — Ich empfehle, die Reaktion im Kulkaschen Traubenzuckeragar anzustellen und nach 12—24 Stunden zu betrachten. Bild: Roter Ring an der Oberfläche des Röhrchens, Gelbfärbung des Restes.

Wegen der typischen Lanzettform und anderer morphologischer und kultureller Aehnlichkeiten — Wachstum in Diploformen und kurzen Ketten, Wachstum auf Agarplatte und im Agarstich — stellte ich noch Vergleichsuntersuchungen mit dem Strept. lanceolatus (Pneumococcus) an, die sich bezogen auf: 1) Wachstum auf Blutagar und in Blutbouillon, 2) Auflösung durch Natr. taurocholicum, 3) Pathogenität für Mäuse, 4) Gelbreaktion.

Zu den Punkten 2 und 3 ist schon jetzt zu bemerken, daß die betreffenden Prüfungen erst mehrere Monate nach der Züchtung aus dem menschlichen Körper vorgenommen werden konnten, was auf den Ausfall von Einfluß gewesen sein könnte. — Der Vergleichspneumokokkenstamm wurde aus Pneumonikersputum mit Hilfe des Mäusekörpers gezüchtet.

Blutagar 1:10: Mein Bakterium wächst in kleinen, grauschwarzen Kolonien, die nach 24 Std. eher kleiner sind als gleichaltrige, auf Agar gewachsene. Sie haben, jedoch nicht regelmäßig, einen leichten grünlichen Schimmer, der als Hof in die Umgebung diffundieren kann. Nach 48 Std. hat sich ein schmaler Resorptionshof gebildet.

Blutagar 1:3: Die Kolonien sind noch kleiner. Man hat den Eindruck stärkster Wachstumshemmung. Die Farbe ist die gleiche wie auf Blutagar 1:10. Nach 48 Std. kein Resorptionshof, später manchmal angedeutet. — Der Vergleichspneumokokkenstamm zeigte die bekannten üppigen, braunschwarzen Kolonien. Der Resorptionshof war übrigens auch hier vorhanden.

Blutbouillon: Die Blutbouillon nimmt bei Bebrütung mit meinem Bakterium eine schwarzbraune Verfärbung an, die intensiver war als bei dem Pneumococcus. Grünlicher Schimmer war bei beiden höchstens angedeutet. Keine Hämolyse.

---

1) Kulka, Ein einfacher Differentialnährboden für die Typhus- und Paratyphusgruppe. (München. med. Wochenschr. 1917. S. 32.)

Auflösung durch Natr. taurocholicum: Die Brauchbarkeit des verwendeten Präparates wurde durch Prüfung mit dem Pneumokokkenstamm und mit einem aus Eiter gezüchteten Strept. pyogenes festgestellt.

Zu 1 ccm der 24-stündigen Bouillonkultur meines Stammes setzte ich 1 ccm einer 10-proz. Lösung von Natr. taur. Eine vollkommene Auflösung trat nicht ein. Zwar hatte ich den Eindruck, daß die Keimzahl gegenüber der Kontrolle — mit Bouillon ebenfalls āā verdünnt — abnehme, doch ließ sich das durch Auszählung in einem entsprechenden Plattenversuch nicht nachweisen. Immerhin läßt die Tatsache, daß bewegliche Kulturen nach Zusatz des Natr. taur. die Beweglichkeit sofort verloren, auf eine gewisse Beeinflussung durch das Salz schließen.

Pathogenität für Mäuse: Je eine weiße Maus erhielt 1 ccm, $^1/_{10}$ ccm und $^1/_{100}$ ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur subkutan eingespritzt. Alle 3 Tiere blieben am Leben. Daß das Bakterium durch Züchtung auf künstlichen Nährböden während etwa 4 Monaten avirulent geworden sein könnte, ist bereits gesagt worden. Ich versuchte daher, die Virulenz durch Passagen herzustellen. Die 1. Maus wurde mit dem Rasen von 3 Agarröhrchen — in wenig NaCl-Lösung aufgenommen — intraperitoneal infiziert. Sie wurde krank, erholte sich aber wieder und wurde nach 48 Stunden getötet. Im Ausstrich von Herzblut und Milz konnten die Bakterien nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Doch war die Bouillonkultur aus Milz positiv, immerhin ein Beweis, daß die Keime ins Blut übergetreten waren. Die folgenden Mäuse — von der 4. Passage an wurden ganz junge verwandt — wurden mit einer möglichst großen Menge — bis 2 ccm — von Bouillonkultur, die aus dem Herzblut oder der Milz der vorhergehenden gewonnen war, intraperitoneal gespritzt. Sie wurden alle mehr oder weniger krank, schienen sich jedoch zu erholen und wurden spätestens nach 48 Stunden getötet. Es wurden Präparate von Herzblut — gewöhnlich negativ — und Milz — gewöhnlich positiv — sowie von beiden Bouillonkulturen angelegt[1]). Die Milzkultur war stets positiv. Von der 5. Passage an war auch die Herzkultur stets positiv. Die 6. Maus ging nach schwersten Krankheitserscheinungen nach 24 Stunden ein. Bei der Sektion fiel septische Milz und ein reichliches Pleuraexsudat auf. Ausstriche aus Herzblut, Milz, Pleuraexsudat und Peritonealsekret positiv. Besonders die Individuen aus Pleuraexsudat zeigten schöne, breite Kapseln. Kulturen aus diesen Organen bzw. Säften positiv.

Es lag hier demnach eine typische Septikämie vor, die mit der durch Pneumokokken hervorgerufenen große Aehnlichkeit hat. Leider versagte die Impfung bei weiteren 6 Mäusen wiederum, so daß die Versuche abgebrochen werden mußten mit dem Ergebnis, daß eine Pathogenität des Bakteriums für Mäuse nicht besteht und auch eine sichere Virulenzsteigerung durch Passagen nicht erzielt werden kann. Zwar gelingt die Infektion des Blutes vom Peritonealraum aus, doch wird die Infektion auch mit großen Kulturmengen meist sehr leicht überwunden. Nur 1 Tier ging an typischer Septikämie zugrunde.

Gelbreaktion: Die Gelbreaktion fiel mit 2 von mir gezüchteten Pneumokokkenstämmen negativ aus.

Zum Vergleiche untersuchte ich noch 6 weitere, von mir aus Stuhl und Urin gezüchtete, zur Gruppe der grampositiven Milchsäurebakterien gehörige Kulturen. Sie stimmten sämtlich im — anhämolytischen — Wachstum auf Blutagar sowie im Verhalten gegen Natr.

1) Im Sekret des Peritonealraumes konnte das Bakterium stets färberisch und kulturell nachgewiesen werden.

taurochol. mit dem beweglichen Bakterium überein. Ein beweglicher Stamm (Zimmertemperatur!) war jedoch nicht darunter, so daß ich mein Bakterium als eine besondere Art innerhalb der betreffenden Gruppe ansprechen kann.

Mein Bakterium steht fraglos dem grampositiven Erreger der Milchsäure in Milch, den Lehmann-Neumann früher als Bact. Güntheri bezeichneten, jetzt Streptococcus acidi lactici nennen, nahe, bzw. den sich um dieses Bakterium gruppierenden Mikroorganismen. Die mangelnde Koagulation der Milch erklärt sich aus der geringen Fähigkeit des Bakteriums, Milchzucker zu säuern (vgl. in der Beziehung z. B. auch Bact. [Strept.] brassicae Wehner!) Ueber die Streptokokkennatur dieser Bakteriengruppe ist eine völlige Einigung noch nicht erzielt. Sie ist jedoch wahrscheinlich. Ich hätte mich für diesen Fall noch mit den Befunden von Ellis auseinanderzusetzen, der berichtet hat, daß er bei verschiedenen Streptokokkenarten (Strept. pyogenes, pallidus und tyrogenes) Geißeln nachgewiesen hat. Erst nach Abschluß meiner Untersuchungen konnte ich mir die betreffende Abhandlung „Der Nachweis der Geißeln bei allen Coccaceen" (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 9. S. 546, 558) verschaffen. Ich entnehme ihr folgendes:

Ellis hat bei den genannten Streptokokkenarten eine eigentümliche, schwache, zitternde oder rotierende Bewegung wahrgenommen. Für Strept. pyogenes gibt er folgende Beschreibung: „Die Ketten besaßen schon in der Originalkultur eine schwache zitternde Bewegung, und nach der ersten Abimpfung auf Dextroseagar und Agar ohne Dextrose war diese sehr leicht wahrzunehmen. In allen Kulturen herrschte die Kettenform vor. Man bemerkte häufig, daß eine Kette die Richtung ihrer Längsachse plötzlich veränderte oder sich umbog oder auch sich aktiv eine kleine Strecke vorwärts bewegte." Die Geißeln, deren Darstellung Ellis gelungen ist, waren sehr lang (so lang wie eine Kette von 10—20 Gliedern), erschienen im Präparat wellig geschlängelt und saßen nur an den Endzellen der Ketten, gewöhnlich einzeln, manchmal zu zweien oder dreien. Wo Geißeln ihren Ursprung auch an den Mittelgliedern zu nehmen schienen, nimmt Ellis an, daß es sich um abgerissene und an jenen Stellen zufällig angelagerte Geißelfäden handelt.

Diesen Befunden gegenüber wäre zu bemerken, daß für die beschriebenen Bewegungen der Nachweis der Eigenbewegung durchaus nicht als erbracht anzusehen ist. Was die Geißeln anbetrifft, so dürfte es sich — wenn man die Geißelnatur selbst nicht in Frage zieht — wohl nur sozusagen um Rudimente handeln, die man bei Anwendung der Ellisschen Methoden vielleicht auch bei anderen unbeweglichen Bakterien nachweisen könnte, und die daher mehr von allgemein morphologischem Interesse sind. Zettnow stellt übrigens die Geißelnatur der von Ellis dargestellten Gebilde in einer kürzlich erschienenen Abhandlung[1]) ganz in Abrede.

Nach Studium der Ellisschen Abhandlung mußte ich die Art der Begeißelung, die ich von Anfang an als echt peritrich aufgefaßt hatte, einer erneuten Kontrolle unterziehen, da ja — wie erwähnt — Ellis großen Wert darauf legt, daß die Geißeln nur an den Endzellen der Ketten sitzen. Die Entscheidung der Frage war in der Tat auch in meinem Falle sehr schwierig. Doch konnte ich zu der Ueberzeugung kommen, daß die Begeißelung peritrich ist und daß diejenigen Kettenformen, die Geißeln nur an den Endzellen zeigten — solche waren nicht selten — ihre mittelständigen Geißeln verloren, möglicherweise aktiv abgeworfen haben.

Untersuchungen über die Bedeutung der Gelbreaktion, die ich bisher nur an einer kleinen Anzahl von Streptococcus pyogenes-

1) Ueber Schleimgeißeln. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 86. I.)

Stämmen vornehmen konnte, müssen für später vorbehalten bleiben. — Ich schlage vor, mein Bakterium nach dem Ort, an dem mir die Züchtung gelang, als Bacterium Libaviense zu bezeichnen, ein Name, der gegebenenfalls in Streptococcus Libaviensis umzuwandeln wäre.

Ich erlaube mir, Herrn Generalarzt Geh. Rat Prof. Pfeiffer, der die Güte hatte, im Hygienischen Institut der Universität Breslau meine Kulturen und Präparate nachzuprüfen und meine Angaben zu bestätigen sowie mir freundlichste Beratung zuteil werden zu lassen, meinen gehorsamsten Dank auszusprechen. (G. C.)

Zur Feststellung des Milzbrandes an exhumierten Kadavern mit Hilfe der Präzipitationsmethode.

[Aus der Abteilung für Tierhygiene des Kaiser Wilhelm-Instituts für Landwirtschaft, Bromberg (Leiter: W. Pfeiler).]

Von

W. Pfeiler und Dr. med. vet. **A. Rehse,**
früherem wiss.-technischen Gehilfen
an der Abteilung.

Die Präzipitationsmethode zum Nachweis des Milzbrandes am toten Tiere hat in kurzer Zeit eine ausgebreitete Anwendung und praktische Anerkennung gefunden. Wie zahlreiche Untersuchungen ergeben haben, wird das Präzipitinogen durch Fäulnis nicht zerstört. Demnach muß es möglich sein, noch nach Monaten und Jahren an exhumierten Kadavern die Milzbrandinfektion nachzuweisen.

Verschiedene Autoren haben zur Klärung dieser Frage durch konstruktive Versuche beizutragen gesucht, indem sie Organe milzbrandkranker oder gesunder Tiere unter verschiedenen Bedingungen faulen ließen, die jedoch den natürlichen, bei der Verwesung der Kadaver in der Erde vorhandenen Verhältnissen meist nicht gleichkamen.

Bekanntlich geben die Extrakte der Pseudomilzbrandbazillen und der Anthracoides-Arten bei der Schichtung über präzipitierendes Milzbrandserum Ringbildung (1). Da solche Bazillen in der Erde bzw. in faulenden Kadavern vorkommen, ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der Präzipitation im gegebenen Falle nicht von der Hand zu weisen. O. Meyer (2) hat Untersuchungen darüber angestellt, ob Extrakte aus Organen nicht-milzbrandkranker Tiere, die in Anthracoides-haltiger Erde faulen, mit präzipitierendem Milzbrandserum zusammengebracht, die Reaktion zeigen. Das Dekokt der verwandten Erde bedingte keine Reaktion. Als jedoch Bouillon mit solchem Erdmaterial beschickt und 48 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten wurde, ergab die Prüfung des Dekoktes dieser Bouillonkultur ein positives Resultat. Die Extrakte der in derselben Erde 3 Wochen faulenden Organe zeigten mit präzipitierendem Serum nach 45—60 Minuten zum Teil eine schwache Ringbildung, die gerade noch als positiv zu bezeichnen war. Meyer legt aber diesen so spät auftretenden Ringen keine Bedeutung bei, ebenso wie Ascoli (3) und Schütz und Pfeiler (4) nach $^1/_4$ Stunde auf-

tretende Ringe nicht als positive Reaktionen auffassen. Die Verwandten des Milzbrandbazillus dürften daher bei Fäulnis der Kadaver in der Erde zu einer falschen Diagnose keine Veranlassung geben.

Gleichwohl glaubt Meyer, positive Befunde an exhumierten Tieren bei Verwendung der Thermopräzipitinmethode mit einer gewissen Vorsicht beurteilen zu müssen, da Extrakte aus Organen von nichtmilzbrandkranken Tieren, die in anthraxhaltiger Erde faulen, Präzipitation bedingen könnten. Zu dieser Schlußfolgerung kam Meyer auf Grund folgenden Versuches:

Es wurden verschiedene, 40 cm hohe Glaszylinder von 7 cm Durchmesser zum dritten Teil mit Erde gefüllt, dann je ein 150 g schweres Organstück eines nichtmilzbrandkranken Tieres hineingebracht und dieses mit Erdmaterial überschichtet, dem eine Abschwemmung einer üppigen Milzbrandkultur einer Agar-Kolle-Schale zugefügt wurde. Nachdem die Organe so 3 Wochen bei Zimmertemperatur gehalten worden waren, wurden Oberflächenteile, bzw. tiefergelegene Stellen der Organe auf den Gehalt an Präzipitinogen untersucht. Letzteres ließ sich in Proben, die aus dem Innern der Organe entnommen wurden, nicht nachweisen. Dagegen traten in der Minderzahl der Fälle bei Extrakten von oberflächlichem Material nach 15 bzw. 30 und 45 Minuten Ringe auf, die Meyer als positive Reaktionen anspricht und auf Grund deren er zur Vorsicht bei Stellung der Diagnose am Material exhumierter Kadaver mahnt.

Unter gewöhnlichen praktischen Verhältnissen dürften jedoch kaum derartige Bedingungen, wie sie Meyer in seinen Versuchen geschaffen hat, vorkommen. Außerdem traten die Reaktionen selbst an oberflächlichem Material so spät in die Erscheinung, daß sie bei der Wertigkeit der verwandten Sera kaum noch als positive angesprochen werden können.

Endlich hat Meyer noch auf die Möglichkeit einer Fehlerquelle bei der serologischen Untersuchung von Kadavermaterial hingewiesen. In Milzbranddistrikten können, nach seiner Ansicht, Tiere Anthraxbacillen aufnehmen, ohne zu erkranken. Er prüfte daher, ob sich Milzbrandkeime, die nach seiner Auffassung im Darmtraktus von Bazillenträgern enthalten sein können, bei der Fäulnis so vermehren, daß sie eventuell als Kadaverbazillen im Organismus auftreten und dadurch positive Reaktion der Organe nach Ascoli bedingen, oder ob bei der Fäulnis des gesamten Tieres Anthraxpräzipitinogene aus dem Darmtraktus durch Diffusion in nachweisbarer Menge in die Organe des Tieres übergehen.

Die aus diesen Erwägungen heraus angestellten Untersuchungen Meyers sind jedoch wiederum so konstruktiv, daß sie für die Beurteilung praktischer Verhältnisse ebenfalls nicht in Frage kommen.

Außer diesen Mitteilungen Meyers liegt nur noch ein Bericht über das Ergebnis einer Untersuchung vor, die von Leoncini (5) stammt und der ein forensischer Fall zugrunde lag. Leoncini war vom Gericht aufgetragen worden, zu entscheiden, ob ein Stallknecht, der unter septikämischen, stark milzbrandverdächtigen Erscheinungen vor 5 Jahren gestorben war, tatsächlich dem Milzbrand erlegen war. Der Leichnam war, als er exhumiert worden war, schon 37 Tage beerdigt gewesen und die Fäulnis seinerzeit soweit vorgeschritten, daß die bakteriologischen Methoden ein negatives Ergebnis hatten. Mittels eines Extraktes aus den exhumierten und fast 5 Jahre in Alkohol aufbewahrten Organen (Muskeln) wurde die Präzipitinreaktion angestellt, und diese fiel positiv aus.

Mit Rücksicht auf diese wenigen, in der Literatur vorliegenden Angaben dürften weitere Mitteilungen zur Sache von Interesse sein. 3 im tierhygienischen Institut zu Bromberg untersuchte, einschlägige Fälle sollen daher hier mitgeteilt werden.

Am 13. April 1912 sandte Kreistierarzt W. in Fr. Milzstücke von einer am 15. März 1912 plötzlich verendeten und bereits verscharrt gewesenen Kuh ein. Der Schlächter, welcher die Kuh abgeledert hatte, erkrankte an Milzbrand. Infolge der sich hieraus ergebenden polizeilichen Untersuchung wurde die Einsendung der Milzstücke zur Klärung der Infektion veranlaßt. Die mikroskopische und kulturelle Prüfung sowie der Tierversuch verliefen negativ. Dagegen ergab die Präzipitation ein deutlich positives Ergebnis, so daß Zweifel an dem Zusammenhang zwischen der Erkrankung des Schlächters und der Infektion beim Abhäuten der Kuh nicht bestehen konnten.

Während in diesem Falle neben dem Vorbericht und dem Ergebnis der Präzipitation rein objektive Beweise für das Vorliegen einer Milzbrandinfektion bei der gefallenen Kuh nicht erbracht werden konnten, gelang dies im zweiten Falle. Hier zog sich der Besitzer, welcher eine am 18. Juli 1912 gefallene Kuh enthäutet hatte, ebenfalls eine Milzbrandinfektion zu. Die zur Untersuchung dienenden Muskelstücke liefen am 9. Aug. von Kreistierarzt E. in S. eingeschickt, bei der Abteilung ein. Der Nachweis der Milzbranderreger gelang im Plattenverfahren, ebenso ergab ein Extrakt aus den Muskelstücken, über präzipitierendes Milzbrandserum geschichtet, eine sofort einsetzende positive Reaktion.

Das Material des 3. Falles verdanken wir Kreistierarzt E. in R. Es wurde am 15. Juli 1912 eingesandt und stammte von einer am 8. Juli notgeschlachteten Stärke, die auf dem Komposthaufen vergraben und bei der Herausnahme fast verfault war. Auch in diesem Falle verlief die Präzipitation positiv. In Uebereinstimmung damit wurden durch die bakteriologische Untersuchung Milzbranderreger nachgewiesen.

Die Präzipitationsmethode ermöglicht es uns also, bei derartigen, forensisch und veterinärpolizeilich besonders wichtigen Anlässen die Milzbranddiagnose zu stellen, auch wenn die Erreger des Milzbrandes, wie in dem ersten unserer Fälle, nicht mehr festzustellen sind.

Literatur.

1) Pfeiler, W., u. Drescher, L., Untersuchungen über die Beziehungen der Pseudomilzbrandbazillen zu den Milzbranderregern mittels der Präzipitinmethode. (Zeitschr. f. Infektkr. d. Haust. Bd. 13. 1913. S. 391.)
2) Meyer, O., Beiträge zur Diagnose des Milzbrandes mittels Ascolis Thermopräzipitinmethode. (Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 24. 1913. S. 47.)
3) Ascoli, A., Die Präzipitindiagnose bei Milzbrand. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 58. 1911. S. 63—70.)
4) Schütz W., u. Pfeiler, W., Der Nachweis des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode. (Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 38. 1912. S. 207.)
5) Leoncini, F., Sulla applicazione della reazione precipitante dell'Ascoli per il carbonchio ematico nella pratica della medicina forense. (Gazz. int. di med. 1911. No. 50.)

(G. C.)

Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil und Felix).

Ihr Verhältnis zueinander und zu Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen[1]).

[Aus der bakteriologisch-hygienischen Abteilung (Abteilungsvorsteher: Privatdozent Dr. H. Braun) des Hygienischen Universitäts-Instituts in Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. M. Neißer, zurzeit im Felde).]

Von **H. Braun** und **R. Salomon.**

I.

In einer früheren Mitteilung im Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 81. 1918. H. 1/2 haben wir gezeigt, daß die Fleckfieber-Proteus-Bazillen untereinander nicht identisch sind und daß sie, außer gemeinsamen, auch differente Agglutinogene besitzen.

Infiziert man nämlich Kaninchen mit verschiedenen Fleckfieber-Proteus-Stämmen, z. B. x 2 und x 19, und prüft die gewonnenen Infektionssera gegen die verschiedenen Fleckfieber-Proteus-Bazillen, so zeigt sich, daß man zwei in bezug auf Agglutinogene untereinander differente Gruppen unterscheiden muß. Diese beiden Gruppen decken sich vollständig mit der Einteilung, die man mit der Prüfung mittels eines Fleckfieber-Krankenserums gewinnt, nämlich in die sogenannte x 2-Gruppe, die vom Fleckfieber-Krankenserum meist schwach, und die x 19-Gruppe, die stark agglutiniert wird.

Unsere Versuche lehrten aber, daß die Bakterien der x 2-Gruppe nicht schwerer agglutinabel sind als die der x 19-Gruppe, wie man auf Grund der Prüfung mittels Fleckfieber-Krankenserums anzunehmen geneigt war. Ein Infektionsserum, das gewonnen ist mit Bakterien der x 2-Gruppe, agglutiniert die homologe Bakteriengruppe höher als die x 19-Gruppe, und mutatis mutandis gilt dasselbe von einem Infektionsserum der x 19-Gruppe. Daraus mußte der Schluß gezogen werden, daß die x 2- und x 19-Gruppe, außer gemeinsamen, auch differente Agglutinogene besitzen. Zu demselben Schluß gelangten auf anderem Wege Weil und Felix und H. Sachs.

Es erhebt sich nun zunächst die Frage: Sind die Agglutinine des Fleckfieber-Krankenserums, die auf die beiden Gruppen der Fleckfieber-Proteus-Bazillen einwirken, identisch? Mit anderen Worten: Sind die der x 2- und der x 19-Gruppe gemeinsamen Agglutinogene identisch mit denen, die mit Fleckfieber-Krankenserum in Reaktion treten?

Die zur Beantwortung dieser Frage angestellten Absorptionsversuche zeigten uns, daß dem nicht so ist. Aus den angestellten Experimenten diene folgender Versuch als Beispiel (s. Tab. I).

Wie die Versuche zeigten, besitzt das Fleckfieber-Krankenserum gegen jede Gruppe der Fleckfieber-Proteus-Ba-

1) Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuche wurden zum Teil von Fräulein Grete Grube ausgeführt.

Ta-

Fleckfieber-Kranken-

Je 10 ccm der Verdünnung 1 : 10 des Serums werden 3mal je 1 Std. bei 37° erschöpft röhrchen), c) unbehandelt mit Bakterien,

Verdünnung	Stamm x 1 geprüft			Stamm x 2 geprüft			Stamm x 19 geprüft			Stamm x 21 geprüft		
	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum
1:20	+	0	+	+	0	+	+++	+++	schwach +	+++	+++	0
1:40	+	0	+	+	0	+	+++	+++	0	+++	+++	0
1:80	+	0	+	+	0	+	+++	+++	0	+++	+++	0
1:160	+	0	+	schwach +	0	schwach +	+++	+++	0	+++	+++	0
1:320	(+)	0	(+)	(+)	0	(+)	+++	+++	0	+++	+++	0
1:640	0	0	0	0	0	0	+	+	0	+	++	0
1:1280	0	0	0	0	0	0	schwach +	+	0	(+)	+	0
1:2560	0	0	0	0	0	0	(+)	schwach +	0	(+)	(+)	0
1:5120	0	0	0	0	0	0	(+)	?	0	schwach (+)	schwach (+)	0
1:10240	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	0	0	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Erklärung der

+++ sehr starke Agglutination, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit klar.
+ mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbare Agglutination. Bodensatz mit stark
(+) mit Lupe wahrnahmbare Agglutination.

zillen **besondere,** spezifische Agglutinine. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der in einer Fußnote mitgeteilten Angabe von Weil und Felix. Die den beiden Gruppen gemeinsamen Agglutinogene können also die Reagierbarkeit mit Fleckfieber-Krankenserum nicht bedingen, was auch durch weiter unten anzuführende Versuche erhärtet wird.

Da das Fleckfieber-Krankenserum meist gleichzeitig besondere Agglutinine gegen die x 2-Gruppe und gegen die x 19-Gruppe enthält, müßte man, wenn man diese Bakterien als die Erreger des Fleckfiebers ansieht, annehmen, daß bei der Infektion dieser Fälle beide Arten von Bakterien einverleibt werden. Diese Annahme ist nicht glaubwürdig, so daß wir aus dieser Tatsache den Schluß ziehen müssen, daß die Fleckfieber-Proteus-Bazillen nicht die erregende Ursache der Weil-Felixschen Reaktion sind, eine Voraussetzung, die manche Autoren ohne experimentelle Begründung gemacht haben. Hier mag daran erinnert werden, daß die Agglutination der x 19 Gruppe und der x_2-Gruppe durch Fleckfieber-Krankenserum in sehr verschiedenem Ausmaße festgestellt werden kann. Weil und Felix haben bereits darauf aufmerksam gemacht.

belle I.

Serum Pfefferblum.

a) mit x 2-Agarkulturen (10 Schrägröhrchen), b) mit x 19-Agarkulturen (10 Schräg-
sonst aber wie a) und b).

Stamm Dienes 2 geprüft			Stamm Dienes 3 geprüft			Stamm Langh. 180 geprüft			Stamm Felix 3 geprüft			
gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	gegen unbehand. Serum	gegen mit x 2 behand. Serum	gegen mit x 19 behand. Serum	Verdünnung
+	0	+	+	0	+	+++	+++	0	+++	+++	schwach (+)	1:20
+	0	+	+	0	+	+++	+++	0	+++	+++	0	1:40
+	0	+	+	0	schwach +	+++	+++	0	+++	+++	0	1:80
schwach +	0	schwach +	schwach +	0	(+)	+++	+++	0	+++	+++	0	1:160
(+)	0	(+)	(+)	0	(+)	+	+++	0	+++	+++	0	1:320
(+)	0	(+)	0	0	0	schwach +	+	0	+	+	0	1:640
0	0	0	0	0	0	schwach +	schwach +	0	schwach +	schwach +	0	1:1280
0	0	0	0	0	0	(+)	schwach (+)	0	(+)	schwach (+)	0	1:2560
0	0	0	0	0	0	schwach +	schwach (+)	0	(+)	0	0	1:5120
0	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	0	0	0	0	1:10240
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Kontrolle

Bezeichnungen:
++ starke Agglutination, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit schwach getrübt.
getrübter überstehender Flüssigkeit.
0 keine Agglutination.

Es gibt Fleckfiebersera, die beide Bakteriengruppen stark, es gibt solche, die vor allem die x 19-Gruppe ausflocken, die x 2-Gruppe sehr schwach, und sehr selten begegneten wir solchen Sera, die die x 2-Bakterien höher als die x 19-Stämme beeinflußten. Wichtig ist die Beobachtung, daß diese Verhältnisse unabhängig sein können von dem Umstande, welche Gruppe von Bakterien beim Kranken gezüchtet worden ist: Sera von Kranken, von denen x 2-Bakterien gezüchtet werden, agglutinieren z. B. trotzdem x 19-Bakterien stärker!

Unter diesen Umständen gewinnt die Frage, in welchem Verhältnis die Fleckfieber-Proteus-Bazillen zu Nicht-Fleckfieber-Proteus-Bazillen stehen, besonderes Interesse.

Es ist die Tatsache zu erklären, daß die Fleckfieber-Proteus-Bazillen bis jetzt nur in fleckfieberkranken Menschen und in Kleiderläusen nachgewiesen worden sind. Durch eigene bakteriologische Untersuchungen haben wir uns davon überzeugt, daß in Kleiderläusen Proteus-Bazillen nicht nachweisbar sind. Ueberhaupt waren wir über den sehr geringen Keimgehalt der Kleiderläuse überrascht. Wir erwarteten, daß diese Begleiter des

Schmutzes zahlreiche Bakterien enthalten werden, überzeugten uns aber vom Gegenteil.

Wir haben über 50 Proteus-Stämme aus dem verschiedensten Material von nicht-fleckfieberkranken Menschen untersucht (Kot, Harn, Eiter, Leichenorgane), konnten aber nie einen Fleckfieber-Proteus-Bazillus züchten. Es gelang uns auch bei 21 ausgeführten Blutuntersuchungen bei Fleckfieberkranken nicht, irgendwelche Bakterien nachzuweisen, und dieselbe Erfahrung machten viele Untersucher an einem viel umfangreicheren Material.

In der bereits oben angeführten Arbeit haben wir die Proteus-Bakterien in bezug auf ihr Verhältnis zu Fleckfieber-Proteus-Bazillen in drei Gruppen eingeteilt. Zu der Gruppe I gehören solche Proteus-Bakterien, die mit den Fleckfieber-Proteus-Bazillen keine gemeinsamen Agglutinogene haben. Gruppe II umfaßt solche Proteus-Bakterien, die sowohl mit der Gruppe I, wie mit der Fleckfiebergruppe in quantitativ verschiedener Menge gemeinsame Agglutinogene besitzen. Die III. Gruppe wird von den Fleckfieber-Proteus-Bazillen dargestellt und zerfällt in zwei Untergruppen, x 2- und x 19-Gruppe. Besonderer Erwähnung verdient die Tatsache, daß die einzelnen Stämme der Gruppe I und II nicht untereinander gleich sind, sondern die größte Verschiedenheit in ihren Agglutinogenen auf-

Prüfung der Fleckfieber-Proteus-Stämme mit Infektio

Fleckfieber-Proteus-Stämme: I. x2-Gruppe: x 1, x 2, Dienes 2, Dien

Infektionssera: x 2-Infektionsserum, herges
x 19-Infektionsserum, „
Infektionsserum der Gruppe II, „

Verdünnung	Stamm x1 geprüft gegen			Stamm x2 geprüft gegen			Stamm Dienes 2 geprüft gegen			Stamm Dienes 3 geprüft gegen			Stamm R 15 geprüft gege		
	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum
1:20	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+	+
1:40	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+	+
1:80	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+	+
1:160	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+	+
1:320	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+++	++	+++	+++	+	++	+++	+	+
1:640	+++	+	+++	++	schw. (+)	++	+++	++	+	++	+	++	+++	+	+
1:1280	+	(+)	schwach +	++	schw. (+)	schwach +	++	++	(+)	+	+	(+)	(+)	+	[illegible]
1:2560	schwach +	(+)	(+)	+	schw. (+)	?	+	schw. +	(+)	(+)	(+)	0	(+)	+	(
1:5120	schwach (+)	schw. (+)	0	(+)	0	0	schwach +	(+)	0	?	(+)	0	?	(+)	
1:10240	0	0	0	0	0	0	(+)	?	0	0	0	0	0	?	
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

weisen und in eine viel größere Anzahl von Untergruppen einzuteilen sind als die Gruppe III der x-Stämme.

Wir hatten unter anderem die Feststellung gemacht, daß ein Infektionsserum, das gewonnen ist mit Bakterien der Gruppe II, die Fleckfieber-Proteus-Bazillen in eine andere Einteilung zerfallen läßt als in die x 2- und die x 19-Gruppe, denn es agglutiniert manche Bakterien der Gruppe x 2 und x 19 stark, andere der beiden Gruppen dagegen schwächer. Wiederholt man die Versuche zu verschiedenen Zeiten mit demselben Serum, so erhält man nicht immer dasselbe Resultat. Daraus geht hervor, daß die Menge der gemeinsamen Agglutinogene der x-Stämme mit der Gruppe II keine konstante, sondern eine zeitlich schwankende ist.

Zum besseren Verständnis des Berichteten möge aus unseren Versuchen ein Beispiel angeführt werden (s. Tab. II).

Bei den von uns in Frankfurt von Nicht-Fleckfieberkranken gezüchteten Proteus-Stämmen ist uns aufgefallen, daß unter den genau serologisch untersuchten 30 Stämmen nur einer vorhanden war, der in die Gruppe II gehörte, alle anderen Stämme gehörten in die Gruppe I und waren nicht untereinander identisch, sondern zeigten zumeist Unterschiede in bezug auf ihre Agglutinogene. Dagegen erwiesen sich die Kulturen der Králschen Sammlung aus Wien, die uns zur Verfügung

…lle II.

…ra der x2-Gruppe, x19-Gruppe und der Gruppe II.

…158, R 311. II. x 19-Gruppe: x 19, x 21, Felix 3, Langhammer 180.

…rch intravenöse Infektion von Kaninchen mit Stamm x 2
" " " " " " " Felix 3
" " " " " " " 40879.

Stamm R 311 geprüft gegen			Stamm x 19 geprüft gegen			Stamm x 21 geprüft gegen			Stamm Felix 3 geprüft gegen			Stamm Langh. 180 geprüft gegen			Verdünnung
…der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	Infektionsserum der x 2-Gruppe	Infektionsserum der x 19-Gruppe	Infektionsserum der Gruppe II	
++	(+)	+++	+	+++	+	+	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+	1:20
++	+	+++	+	+++	+	+	+++	+	+	+++	+++	+	+++	++	1:40
++	+	+++	+	+++	+	+	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	++	1:80
++	+	+++	+	+++	schwach +	+	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	++	1:160
++	+	+++	+	++	schwach +	+	+++	+++	+	+++	+++	(+)	+++	+	1:320
-+	+	+	(+)	++	schwach +	(+)	+++	+++	(+)	+++	++	?	+++	+	1:640
+	+	schwach +	(+)	++	(+)	schw. (+)	++	schwach +	?	++	schwach +	0	+++	(+)	1:1280
+)	(+)	schwach (+)	0	+	(+)	0	+	schwach +	0	+	schwach +	0	++	0	1:2560
…wach +)	schw. (+)	0	0	(+)	schwach (+)	0	+	(+)	0	+	0	0	+	0	1:5120
0	0	0	0	(+)	0	0	schwach +	0	0	schwach +	0	0	schwach +	0	1:10240
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Kontr.

standen, durchweg als zur Gruppe II gehörig, so daß wir seinerzeit die Ansicht geäußert hatten, daß die der Gruppe II mit der Fleckfiebergruppe gemeinsamen Agglutinogene erst durch langes Züchten auf gewöhnlichem Agar als eine Anpassungserscheinung auftreten könnten. Diese Ansicht müssen wir fallen lassen. Trotz monatelanger Züchtung auf gewöhnlichem Agar ist keiner unserer Stämme der Gruppe I in Gruppe II übergegangen und umgekehrt. Im Gegenteil haben wir uns durch zu verschiedenen Zeiten wiederholte genaue serologische Prüfungen von der Konstanz der Proteus-Stämme überzeugen können.

Wohl ist es aber möglich, daß in den verschiedenen Gegenden verschiedene Proteus-Stämme vorkommen, bei uns hauptsächlich Proteus-Stämme der Gruppe I, in Wien Proteus-Stämme der Gruppe II. Dies ist von einiger Bedeutung, wie sich aus unseren Ausführungen am Schluß der Arbeit ergeben wird.

Um über die Beziehungen der Fleckfieber-Proteus-Stämme zu Proteus-Bakterien anderer Herkunft Genaueres zu erfahren, haben wir Absorptionsversuche angestellt, deren Ergebnis folgende Experimente illustrieren mögen (s. Tab. III u. IV).

Ta-

Infektionsserum, hergestellt durch intravenöse Infektion von Kanin-

Je 10 ccm der Verdünnung 1:10 des Serums werden 3mal je 1 Std. bei 37° erschöpft röhrchen, c) unbehandelt mit Bakterien, sonst aber wie a) und b).

Verdünnung	Stamm x 19 geprüft gegen			Stamm Felix 3 geprüft gegen			Stamm x 1 geprüft gegen			Stamm x 2 geprüft gegen		
	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	unbehand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	unbehand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	unbehand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	unbehand. Serum
1:20	0	+++	+++	schw. (+)	++	+++	0	0	++	0	0	+
1:40	0	+++	+++	0	+++	+++	0	0	++	0	0	+
1:80	0	++	+++	0	+++	+++	0	0	++	0	0	+
1:160	0	++	+++	0	+++	+++	0	0	++	0	0	++
1:320	0	++	+++	0	+++	+++	0	0	++	0	0	++
1:640	0	+	+++	0	+++	+	0	0	+	0	0	++
1:1280	0	+	+	0	schwach +	+	0	0	schwach +	0	0	schwach +
1:2560	0	schwach +	schwach +	0	(+)	schwach +	0	0	0	0	0	(+)
1:5120	0	(+)	(+)	0	schwach (+)	schwach +	0	0	0	0	0	0
1:10240	0	0	0	0	0	(+)	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Wenn man, wie aus unseren Versuchen zwei in den Tabellen III und IV wiedergegeben sind, ein Infektionsserum, hergestellt mit einem Stamm der x 19-Gruppe, z. B. Felix 3, mit seinem homologen Bazillus behandelt, verliert es natürlich alle Agglutinine. Absorbiert man die Agglutinine dieses Serums mit einem Stamm der x 2-Gruppe und prüft gegen verschiedene Stämme der Gruppe II, x 2-Gruppe und x 19-Gruppe,

so erhält man folgendes Ergebnis: Das Serum, welches der gegen den Stamm x 2 gerichteten Agglutinine beraubt ist, bleibt wirksam gegen die x 19-Gruppe, ist aber unwirksam geworden gegen alle Bakterien der x 2-Gruppe und der Gruppe II.

Prüft man ein mit x 2-Bazillen erschöpftes Infektionsserum, das von einem Nicht-Fleckfieber-Proteus-Bazillus der Gruppe II, z. B. Stamm 40879, hergestellt worden war, gegen dieselben Stämme, wie im vorigen Versuch, so zeigt sich folgendes: Das Serum verliert fast ganz seine Agglutinine gegen die x 2- und x 19-Gruppe, auch gegen manche Bakterien der Gruppe II, gegen andere der Gruppe II behält es sie zum Teil. Ganz dasselbe Ergebnis erzielt man durch Absorption der gegen die x 19-Gruppe gerichteten Agglutinine eines solchen, mit Bakterien der Gruppe II erzeugten Serums.

Sera von verschiedenen Stämmen der Gruppe II ergeben zwar differente, aber stets analoge Ergebnisse.

Daraus geht hervor, daß die gemeinsamen Agglutinogene der x2- und der x19-Gruppe identisch sind mit denen, die diese Bakterien mit den Nichtfleckfieber-Proteus-

belle III.

chen mit dem Fleckfieber-Proteus-Stamm Felix 3 aus der x 19-Gruppe.

a) mit x 2 - Agarkulturen (10 Schrägröhrchen), b) mit x 19 - Agarkulturen (10 Schräg-
Stamm 40879, Dahlem, 38933, Wien gehören der Gruppe II an.

Stamm 40879 geprüft gegen			Stamm Dahlem geprüft gegen			Stamm 38933 geprüft gegen			Stamm Wien geprüft gegen			Verdünnung
mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	
schwach (+)	0	+	0	0	+	schw. (+)	0	+	0	0	+++	1:20
0	0	+	0	0	++	0	0	+	0	0	+++	1:40
0	0	+	0	0	++	0	0	+	0	0	+++	1:80
0	0	+	0	0	+	0	0	+	0	0	+++	1:160
0	0	+	0	0	+	0	0	+	0	0	++	1:320
0	0	schw. +	0	0	+	0	0	+	0	0	+	1:640
0	0	(+)	0	0	schw. +	0	0	(+)	0	0	schwach +	1:1280
0	0	?	0	0	(+)	0	0	schw. (+)	0	0	(+)	1:2560
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1:5120
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1:10240
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Kontrolle

Stämmen der Gruppe II besitzen. Da die Gruppe II vom Fleckfieber-Krankenserum entweder überhaupt nicht oder nur sehr gering agglutiniert wird, so ist es verständlich, daß die x 2-Gruppe und die x 19-Gruppe den gemeinsamen Agglutinogenen ihre Reagierbarkeit mit Fleckfieber-Krankenserum nicht verdanken können. Diese Tatsache ergänzt erklärend das oben erhobene bemerkenswerte Ergebnis, daß das Fleck-

Ta-

Infektionsserum, hergestellt durch intravenöse Infektion von

Je 10 ccm der Verdünnung 1:10 des Serums werden 3mal je 1 Std. bei 37° erschöpft röhrchen), c) unbehandelt mit Bak-

Verdünnung	Stamm x 19 geprüft gegen			Stamm Felix 3 geprüft gegen			Stamm x 1 geprüft gegen			Stamm x 2 geprüft gegen		
	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum
1:20	+	schw. (+)	(+)	+	schw. (+)	schw. +	+	?	+++	schw. +	schw. (+)	++
1:40	(+)	schw. (+)	schw. +	schw. +	schw. (+)	++	schw. +	0	++	schw. (+)	0	+++
1:80	0	0	schw. +	0	0	++	0	0	++	0	0	+++
1:160	0	0	schw. +	0	0	++	0	0	+	0	0	+++
1:320	0	0	schw. +	0	0	+	0	0	schw. +	0	0	+
1:640	0	0	(+)	0	0	schw. +	0	0	schw +	0	0	schwach +
1:1280	0	0	(+)	0	0	schw. +	0	0	(+)	0	0	schwach +
1:2560	0	0	schw. (+)	0	0	(+)	0	0	schw. (+)	0	0	schwach +
1:5120	0	0	schw. (+)	0	0	schw. (+)	0	0	0	0	0	0
1:10240	0	0	0	0	0	schw. (+)	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

fieber-Krankenserum gegen jede Gruppe der x-Bazillen besondere, spezifische Agglutinine besitzt. Wir sehen also, daß die x 2-Gruppe und die x 19-Gruppe zueinander in keiner anderen biologischen Beziehung stehen als zu den Bakterien der Gruppe II. Sie unterscheiden sich von der Gruppe II, wie wir in der früheren Arbeit gezeigt haben, durch den Mangel der gemeinsamen Agglutinogene mit der Gruppe I.

Erfahrungen mit den Fleckfieber-Proteus-Stämmen, über die wir bereits berichteten, lehrten uns, daß die Menge der gemeinsamen Agglutinogene mit Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen keine konstant bleibende, sondern eine zeitlich schwankende ist. Derselbe Stamm kann einmal viel, ein andermal wenig gemeinsame Agglutinogene mit den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen besitzen. Deshalb ist es verständlich, daß man mit einem Infektionsserum, hergestellt mit Bakterien der Gruppe II, eine andere Einteilung der Fleckfieber-Proteus-Stämme erhält, als mit einem Infektionsserum der x 2- oder x 19-Gruppe. Wie uns die Untersuchungen von Weil und Felix gezeigt haben, verschwinden diese unspezifischen Agglutinogene in alten Kulturen der Fleckfieber-Proteus-Stämme, und daraus ergeben sich dann, je nach Alter der Kultur und

belle IV.

Kaninchen mit dem Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stamm 40879.

a) mit x 19-Agarkulturen (10 Schrägröhrchen), b) mit x 2-Agarkulturen (10 Schrägterien, sonst aber wie a) und b).

Stamm 40879 geprüft gegen			Stamm Dahlem geprüft gegen			Stamm 38933 geprüft gegen			Stamm Wien geprüft gegen			Verdünnung
mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	mit x 19 behand. Serum	mit x 2 behand. Serum	un-behand. Serum	
++	++	+++	+	(+)	+	schw. +	0	(+)	+	schwach (+)	+++	1:20
++	++	+++	(+)	schw. (+)	+++	schw. +	0	schwach +	+	schwach (+)	+++	1:40
+++	+++	+++	schw (+)	schw. (+)	+++	schw (+)	0	schwach +	+	schwach (+)	+++	1:80
+++	+++	+++	schw (+)	schw. (+)	+++	schw (+)	0	schwach +	(+)	schwach (+)	+++	1:160
+++	+++	+++	?	schw. (+)	+++	0	0	schwach +	(+)	schwach (+)	+++	1:320
+++	+++	+++	0	schw. (+)	+	0	0	schwach +	?	schwach (+)	+++	1:640
+	+	+	0	0	+	0	0	schwach +	0	schwach (+)	+++	1:1280
schwach +	(+)	schwach +	0	0	(+)	0	0	(+)	0	?	+	1:2560
(+)	(+)	(+)	0	0	schwach (+)	0	0	?	0	?	(+)	1:5120
schwach (+)	schwach +	schwach (+)	0	0	0	0	0	0	0	?	?	1:10240
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Kontrolle

Häufigkeit der Ueberimpfung, Differenzen in dem Gehalt an diesen Agglutinogenen.

II.

Nimmt man, gestützt auf die oben angeführten Tatsachen, an, daß die Fleckfieber-Proteus-Bakterien nicht die auslösende Ursache der Weil-Felixschen Reaktion sind, so gewinnt die Frage, ob es sich um Anpassungen der Bakterien an Fleckfieber-Krankenblut handelt, erhöhtes Interesse. Diese Frage wurde von vielen Autoren diskutiert und fand in der Auffassung der Weil-Felixschen Reaktion als Paragglutination ihren Ausdruck. Auch wir haben in unserer früheren Arbeit die Möglichkeit einer solchen Anpassung in Erwägung gezogen.

Wir waren nicht so glücklich, wie andere Autoren, denen es gelang, eine Anpassung oder wenigstens eine Andeutung derselben in ihren Versuchen zu erzielen. Es gelang uns nicht, Nicht-Fleckfieber-Proteus-Bakterien der Gruppe II durch Züchtung in Fleckfieberblut in x-Stämme umzuwandeln. Wir haben die Proteus-Stämme Wien und 40979 wochenlang teils im defibrinierten Blut von Fleckfieberkranken auf der

Höhe der Infektion, teils in Rindergalle, in welche dieses Blut aufgefangen wurde, gezüchtet. Die Bakterien wurden zu verschiedenen Zeiten herausgezüchtet und einerseits mit den homologen Immunsera, andererseits mit Infektionssera der beiden Gruppen der x-Stämme und mit Fleckfieberkrankenserum untersucht. Sie erwiesen sich stets mit ihren Ausgangsstämmen identisch.

Wir prüften auch den x 19-Bazillus daraufhin, ob er eine besondere Adapationsfähigkeit zeigt und zur Paraagglutination neigt. Die Versuchsergebnisse sprechen gegen eine solche Annahme. Der x 19-Bazillus zeigt keine Fähigkeit, Agglutinogene von anderen Erregern anzunehmen. Merten hat z. B. in unserem Laboratorium 20 Passagen hindurch den x 19-Bazillus in Bouillon und Agar mit lebenden und toten Shiga-Kruse-Bazillen gezüchtet, aber keine Paragglutination nachweisen können: Der x 19-Bazillus war mit dem Ausgangsstamm identisch geblieben und wurde nicht vom hochwertigen Shiga-Kruse-Immunserum agglutiniert.

Wir dachten auch daran, daß vielleicht Proteus-Bakterien, wenn sie unter ungünstigen Verhältnissen zu leben gezwungen sind, wie es z. B. in Kleiderläusen der Fall ist, oder wenn sie ins bakterizide Menschenblut gelangen, wie es bei zufälligen Verunreinigungen von Blutkulturen der Fall ist, Veränderungen in biologischer Hinsicht erleiden könnten. Um diese Verhältnisse nachzuahmen, haben wir Züchtungen von Proteus-Bakterien aller drei Gruppen auf Karbolsäureagar ausgeführt, da vor einigen Jahren Altmann und Rauth im hiesigen Laboratorium gezeigt haben, daß die Coli-Bakterien bei Züchtung auf Karbolsäure-Nährböden qualitative Veränderungen der komplementbindenden Antigene erleiden. Das Ergebnis dieser Versuche wollen wir vorwegnehmen. Qualitative Umwandlungen der Proteus-Bakterien in bezug auf Agglutinogene durch längeres Fortzüchten auf solchen Nährböden sind nicht aufgetreten. Da aber diese Experimente nicht ohne Interesse sind, wollen wir kurz darüber berichten.

Verimpft man Proteus-Stämme, gleichgültig, welcher Herkunft sie sind, auf einen Agar, der auf 100 ccm Agar 2 oder 3 ccm einer 5-proz. Karbolsäure enthält, so tritt nach anfänglicher Hemmung, die 1—2 Tage andauert, das Wachstum veränderter atypischer Kolonien auf. Sie sind klein, trübe, öfters gelblich und bei Lupenbetrachtung von einem weißlichen Netz durchzogen. Schwärmkolonien fehlen vollständig. Impft man sie auf Karbolsäureagar ab, dann zeigen sie die Eigenschaften der von Weil und Felix als 0-Form (ohne Hauch wachsend) bezeichneten Modifikation. In kultureller Hinsicht unterscheiden sie sich von ihren Ausgangsstämmen nicht, weder in bezug auf Gelatine- und Loeffler-Serumverflüssigung, noch in bezug auf Kohlehydratgärung. In der Tab. V ist als Beispiel ein Versuch wiedergegeben, der die Veränderungen der Karbolsäure-Proteus-Stämme gegenüber ihren Ausgangsstämmen in agglutinatorischer Hinsicht zeigt.

Wie aus dem angeführten Versuch zu ersehen ist, zeigen z. B. die Karbolsäurestämme der x-Stämme in agglutinatorischer Hinsicht dieselben Eigenschaften, wie die von Weil und Felix beschriebenen 0-Stämme, insofern nämlich, als ihnen die unspezifischen, mit den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen der Gruppe II gemeinsamen Agglutinogene fehlen und nur die spezifischen Agglutinogene zurückbleiben. Der Leser möge die Ergebnisse der Tab. V mit der Tab. II vergleichen. Dabei zeigt es sich, daß zwischen den Bakterien der x 2-Gruppe und der x-19-Gruppe

Tabelle V.

Proteus-Stämme x 2, x 19 und Wien (= Gruppe II) wurden auf Karbolsäure-Agar-Platten reingezüchtet und dann eine Kolonie gleichzeitig abgeimpft a) auf gewöhnlichen Agar, b) auf Karbolsäure-Agar. Beide wurden dann weitergezüchtet auf gewöhnlichem und Karbolsäure-Agar.

Die Stämme wurden geprüft gegen Infektionssera von Kaninchen, gewonnen durch intravenöse Infektion mit den Ausgangsstämmen von x 2' Fel 3 (= x 19-Gruppe) und Wien (= Gruppe II, Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stamm). Resultat nach 2 Stunden bei 37°.

Verdünnung	x 2 Passage auf gew. Agar			x 2 Passage auf Karbolsäure-Agar			x 19 Passage auf gew. Agar			x 19 Passage auf Karbolsäure-Agar			Wien Passage auf gew. Agar			Wien Passage auf Karbolsäure-Agar			Verdünnung
	1. Pass.	3. Pass.	5. Pass.	1. Pass.	3. Pass.	5. Pass.	1. Pass.	3. Pass.	5. Pass.	1. Pass.	3. Pass.	5. Pass.	1. Pass.	3. Pass.	5. Pass.	1. Pass.	3. Pass	5. Pass.	
	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel. 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel. 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel. 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	gegen Inf.-Ser. von x 2	gegen Inf.-Ser. von Fel. 3	gegen Inf.-Ser. von Wien	
1:20	+++	(+)	schwach +	+++	0	+	0	+	(+)	0	++	(+)	+	+	+++	0	?	+++	1:20
1:40	+++	(+)	(+)	+++	0	schwach +	0	+	(+)	0	+	(+)	++	+	+++	0	?	+++	1:40
1:80	+++	(+)	schwach (+)	+++	0	(+)	0	+	schwach (+)	0	+	0	++	+	+++	0	0	+++	1:80
1:160	+++	(+)	schwach (+)	+++	0	schwach (+)	0	+	schwach (+)	0	(+)	0	++	+	+++	0	0	schwach +	1:160
1:320	++	(+)	schwach (+)	+++	0	0	0	schwach +	schwach (+)	0	(+)	0	+	+	+++	0	0	(+)	1:320
1:640	++	(+)	schwach (+)	+++	0	0	0	schwach +	schwach (+)	0	(+)	0	0	+	+++	0	0	(+)	1:640
1:1280	+	schwach (+)	schwach (+)	++	0	0	0	0	schwach (+)	0	(+)	0	0	+	++	0	0	(+)	1:1280
1:2560	schwach +	schwach (+)	schwach (+)	schwach +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	schwach +	+	0	0	(+)	1:2560
1:5120	(+)	schwach (+)	schwach (+)	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	schwach (+)	0	0	schwach (+)	1:5120
1:10240	schwach (+)	schwach (+)	schwach (+)	?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	0	0	0	1:10240
Kontr.	0	0	0	?!	0![1]	0[1]	0	0	0	0[1]	0	0[1]	0	0	0	0	0	0	Kontrolle

1) Die Bazillensuspension ist nicht ganz homogen. Unregelmäßige Häufchen spärlich vorhanden.

durchgreifende, spezifische Differenzen nachweisbar sind. Auch die Eigenschaften des Agglutinats der Karbolsäurestämme gleichen denen der O-Form und sind von denen der Ausgangsstämme verschieden. Sie decken sich mit den von Weil und Felix beschriebenen vollständig und sollen deshalb nicht geschildert werden.

Die auf Karbolsäureagar gezüchteten Stämme wachsen im zarten Rasen, und morphologisch zeigen sie Degenerationserscheinungen. Sie sind unbeweglich, oft stark gequollen und neigen zu Fadenbildung. Kochsalzaufschwemmungen lassen sich nicht immer so leicht herstellen wie bei den Ausgangsstämmen und sind manchmal nicht homogen und zeigen zuweilen eine geringe Stabilität. Die Lebensfähigkeit der Bakterien auf Karbolsäureagar ist natürlich eine viel geringere als auf gewöhnlichem Agar. Nach einiger Zeit, wenn sie nicht abgeimpft werden, sterben sie ab, während sie sich auf gewöhnlichem Agar monatelang am Leben erhalten. Werden die Karbolsäurestämme auf gewöhnlichen Agar abgeimpft und auf diesem weitergezüchtet, dann verlieren manche von ihnen bald, andere dagegen langsam die Eigenschaften der O-Form und kehren wieder zum Ausgangsstamm zurück. Aus der Tab. V ist dieses Verhalten ersichtlich. Die geschilderte Veränderung der Proteus-Stämme auf Karbolsäureagar ist nach unseren Versuchen demnach nicht als eine Mutations- oder Anpassungserscheinung, sondern als Degeneration aufzufassen.

Wir möchten darauf aufmerksam machen, daß diese Methode der Züchtung auf Karbolsäurenährböden die Gewinnung der O-Form der Proteus-Stämme sehr erleichtert, und daß man es mit ihr in der Hand hat, die Veränderung dauernd konstant zu erhalten, was mit Hilfe alter Kulturen nicht möglich ist. Die Tatsache, daß Proteus-Stämme verschiedenartigster Herkunft unter dem Einfluß der Karbolsäure bestimmte Agglutinogene verlieren und zwar gerade diejenigen, die sie mit Proteus-Stämmen anderer Gruppen gemeinsam haben, stellt ein eigenartiges, in mehrfacher Hinsicht interessantes Phänomen dar:

Zunächst sehen wir hier als die erste Wirkung eines Desinfiziens nicht nur eine räumliche Wachstumsbehinderung, die sich in dem Aufhören des Schwärmens zeigt, sondern eine direkte Leibesschädigung der Bakterien, man könnte fast Verwundung sagen. Die Bakterien verlieren ganz oder fast vollständig bestimmte Körperbestandteile, ohne sie durch andere zu ersetzen, wie Immunisierungen mit solchen Karbolsäurestämmen zeigen. Sie behalten ihre Individualantigene, stoßen die Gruppenantigene ab. Es wird zu untersuchen sein, ob man auch bei anderen Bakteriengruppen, wie Paratyphus-, Coli-, Pseudodysenterie-Bakterien ähnliche Verhältnisse vorfindet. Wir hätten dann die Möglichkeit, spezifische Immunsera, frei oder wenigstens sehr arm an Mitagglutininen, herzustellen, was von praktischem Interesse wäre. Es wird auch zu untersuchen sein, ob man sich nicht der Aufhebung des Schwärmens durch Karbolsäure zu Züchtungsversuchen wird bedienen können. Stuhl-, Eiter- und Leichenuntersuchungen werden öfters durch Proteus-Ueberwucherung unmöglich gemacht. Ueber diese Versuche wird demnächst unser Mitarbeiter, Herr Dr. H. Schaeffer, berichten.

III.

Zum Schluß möchten wir uns erlauben, einen kurzen Ueberblick über unsere in voriger und dieser Veröffentlichung mitgeteilten Unter-

suchungen zu der Frage der Fleckfieberagglutination zu geben, und versuchen, die beobachteten Tatsachen unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zu bringen.

Von prinzipieller Bedeutung ist die Tatsache, daß die Weil-Felixsche Reaktion nicht in allem den Gesetzmäßigkeiten folgt, die wir bei typischen Immunitätsreaktionen beobachten.

Die nächstliegende Erklärung der Fleckfieberagglutination, die von Weil und Felix, vor allem von Friedberger vertreten wird, ist die, daß die Fleckfieber-Proteus-Bazillen die auslösende Ursache der Weil-Felixschen Reaktion sind, daß sie entweder die Erreger oder zumindest konstante Mischinfektionserreger des Fleckfiebers darstellen. Wenn diese Annahme richtig wäre, dann müßte zwischen Fleckfieber-Krankenserum einerseits und einem künstlichen Infektionsserum andererseits die größte Uebereinstimmung bestehen. Wir haben deshalb im Laufe unserer Untersuchungen den größten Wert darauf gelegt, die Parallele zwischen Fleckfieber-Krankenserum und künstlichem Infektionsserum bis ins einzelne durchzuführen, und wir haben uns davon überzeugen können, daß außer gemeinsamen Eigenschaften auch prägnante Differenzen zwischen Fleckfieber-Krankenserum und künstlichem Infektionsserum bestehen. Wir möchten auf diese Unterschiede kurz eingehen.

1) Die Agglutinine des künstlichen Infektionsserums, vom Kaninchen gewonnen, sind bei Erwärmen auf 56⁰ thermostabil. Die Agglutinine des Fleckfieber-Krankenserums dagegen gehen in den meisten Fällen durch die Temperatur von 56⁰ zum Teil zugrunde. Auf diese Weise erhitzte Sera sind zumeist bedeutend schwächer wirksam als unerhitzte. Durch diese Temperatur werden aber die Fleckfieberagglutinine nicht vollständig zerstört. In unserer vorigen Arbeit haben wir dieses Verhalten geschildert und möchten darauf verweisen. Die Thermolabilität kommt aber nicht allen Agglutininarten des menschlichen Serums zu. Die Agglutinine gegen Typhusbazillen, Dysenteriebazillen, Choleravibrionen des Humanserums vertragen die Erhitzung auf 56⁰. Dagegen sind viele Fälle bekannt, daß normale Agglutinine thermolabil sind.

2) Das künstliche Infektionsserum, hergestellt mit den Fleckfieber-Proteus-Stämmen, agglutiniert auch die Proteus-Stämme der Gruppe II. Das Fleckfieber-Krankenserum agglutiniert meist nur Fleckfieber-Proteus-Stämme.

3) Auf 80⁰ erhitzte Fleckfieber-Proteus-Stämme werden vom künstlichen Infektionsserum schwächer als lebende und auf 56⁰ erhitzte agglutiniert. Vom Fleckfieber-Krankenserum dagegen werden die auf 56⁰ erhitzten schwächer als lebende, die auf 80⁰ erhitzten dagegen in vielen Fällen genau so, nur langsamer, wie lebende agglutiniert (H. Sachs).

4) Die Fleckfieber-Proteus-Stämme der x 2-Gruppe sind, mit künstlichem Infektionsserum untersucht, nicht schwerer agglutinabel als die x 19-Gruppe. Von ihren homologen Infektionssera werden sie höher agglutiniert als die x 19-Gruppe. Das Fleckfieber-Krankenserum dagegen agglutiniert die x 19-Gruppe meist stärker als die x 2-Gruppe.

5) Absorbiert man ein künstliches Infektionsserum der x 2- oder x 19-Gruppe mit ihrem homologen Stamm, so beraubt man das Serum der Agglutinine gegen beide Gruppen. Absorbiert man es mit Bakterien der nichthomologen Gruppe, dann verschwinden nur die Agglutinine gegen diese, nicht gegen die homologe Gruppe. Erschöpft man das

Fleckfieber-Krankenserum mit der x 2-Gruppe oder x 19-Gruppe, so verliert das Serum nur die Agglutinine gegen die zur Absorption benutzte Bakteriengruppe. Es besitzt also gegen jede Gruppe besondere, spezifische Agglutinine, und die Agglutination der beiden Bazillengruppen durch Fleckfieberserum wird nicht durch gemeinsame Agglutinogene vermittelt.

Die genaue Analyse der Verhältnisse, Agglutinogene betreffend, ergibt, daß die der x 2- und der x 19-Gruppe gemeinsamen Agglutinogene identisch sind mit denen, die die x-Bazillen mit der Gruppe II gemeinsam haben. Diese Agglutinogene finden aber im Fleckfieber-Krankenserum in der Regel keinerlei Agglutinine vor.

Diese Tatsachen ließen sich, wenn man die x-Stämme für die Erreger oder konstante Mischinfektionserreger ansprechen wollte, nur durch die unwahrscheinliche Annahme erklären, daß bei der Fleckfieberinfektion mindestens zwei Stämme, einer aus der x 2-Gruppe, ein anderer aus der x 19-Gruppe, und zwar in der degenerativen Form, wie sie als 0-Form von Weil und Felix beschrieben worden ist, einverleibt werden. Diese Erklärung befriedigt nicht.

Wir haben uns folgende Theorie gebildet: Bei der Weil-Felixschen Reaktion handelt es sich um eine unter dem Einfluß der Fleckfieberinfektion erfolgte starke Vermehrung normaler, gegen besondere Proteus-Stämme gerichteter Agglutinine. Wir wissen durch die Untersuchungen von Weil und Felix, daß während der Fleckfieberinfektion bei Menschen, die Typhus durchgemacht oder gegen Typhus schutzgeimpft waren, eine Zunahme der Agglutinine gegenüber Typhusbazillen erfolgt. Wir wissen weiterhin aus den Untersuchungen der genannten Autoren, daß gegen den Bazillus x 19 normalerweise Agglutination in etwa 10—12 Proz. der Fälle 1 : 25 bis 1 : 50 auftritt, und durch eigene Versuche überzeugten wir uns davon, daß fast keinem normalen Menschenserum spezifische Agglutinine gegen die x 2- und x 19-Bazillen fehlen, wenn man größere Serummengen verwendet. H. Schaeffer wird darüber berichten.

Wenn der Fleckfieberprozeß zur starken Vermehrung von Typhus-Immunagglutininen führt, so ist es naheliegend, anzunehmen, daß er dasselbe mit Normalagglutininen tut. Es ist aber bereits aus den oben mitgeteilten Erfahrungen, die man mit der Agglutination der beiden Gruppen der x-Stämme durch Fleckfieber-Krankenserum gesammelt hat, anzunehmen, daß die Vermehrung nicht alle normalen Agglutinine und nicht in gleichem Maße betreffen wird.

Die Natur und Herkunft und physiologische Funktion der normalen Agglutinine sind uns unbekannt. Von diesen dürfte es wohl abhängen, ob die Neubildung durch den Fleckfieberprozeß in exzessiver Weise angeregt wird.

Weitere Untersuchungen werden uns darüber vielleicht Auskunft geben können.

Die Spezifität der Agglutinine des Fleckfieber-Krankenserums gegen die x 2-Gruppe einerseits und x 19 andererseits und die übrigen Differenzen gegenüber dem künstlichen Infektionsserum werden durch diese Annahme der starken Neubildung von Normalagglutininen auf natürliche Weise erklärt. Daß sich zufällig spezifische normale Agglutinine gegen besondere Bakterienarten im Serum vorfinden, ist keine seltene Erscheinung und läßt sich durch Bei-

spiele leicht stützen. So besitzt z. B. jedes normale Rinderserum reichlich Agglutinine gegen Choleravibrionen! Auch das normale Menschenserum agglutiniert manche pathogenen und nicht-pathogenen Bakterien (Coli, Pseudodysenterie).

Wie ist nun die Tatsache zu erklären, daß die Fleckfieber-Proteus-Bazillen nur bei Fleckfieberkranken bis jetzt gezüchtet worden sind? Wir erinnern an die oben erwähnte Tatsache, daß die Proteus-Stämme nach Gegenden verschieden sind. Wir fassen deshalb die Fleckfieber-Proteus-Stämme als zufällige Befunde auf und meinen, daß sie nicht überall, sondern nur in bestimmten Gegenden vorkommen. Nur so können wir uns erklären, daß sie so selten bei Fleckfieberkranken gefunden werden. Wichtig ist es zu erfahren, wie oft andere, nicht-spezifische Proteus-Stämme bei Fleckfieberkranken gezüchtet werden, und weiterhin, ob in den Gegenden, wo x-Stämme bei Fleckfieber gezüchtet wurden, diese sich daselbst auch anderweitig nachweisen lassen.

Die Spezifität der Weil-Felixschen Reaktion, die als sicher zu gelten hat, könnte durch die Eigenartigkeit des Fleckfieberprozesses bedingt sein. Eine starke Vermehrung bestimmter Normal- und Immunantikörper tritt beim Fleckfieber auf. Für diese eigenartige, bei anderen Infektionen nicht beobachtete Erscheinung der starken, unspezifischen Antikörperbildung ist vielleicht die Lokalisation des Fleckfiebererregers verantwortlich zu machen. Wissen wir doch seit den Untersuchungen von Nicolle, Conseil und Conor, daß sich die Hauptmasse der Fleckfiebererreger im Blute in den Leukozyten findet. Da wir die weißen Blutkörperchen seit den Untersuchungen von Pfeiffer und Marx, Metschnikoff usw. mit der Antikörperbildung in Zusammenhang bringen, wäre es naheliegend, anzunehmen, daß der Reiz, den der in den weißen Blutkörperchen sitzende Erreger auslöst, zu einer starken Bildung bestimmter normaler Agglutinine führt.

Wir sind uns dessen bewußt, daß wir in unserer Erklärung der Weil-Felixschen Reaktion auch Hilfshypothesen aufgestellt haben, die wir vielleicht später unter dem Druck der neugefundenen Tatsachen wieder werden aufgeben müssen. Doch hoffen wir, daß unsere Ausführungen über diese bedeutungsvolle Reaktion zu neuen Untersuchungen anregen werden, um in dieser wichtigen Frage des Wesens der Fleckfieberagglutination ganz klar sehen zu können. (G. C.)

Ende April 1918.

Zur Aetiologie des Fleckfiebers.

Von Dr. C. J. C. van Hoogenhuijze,

Bakteriolog-Serolog, stellvertretendem Direktor des Städtischen Gesundheitsamtes in Amsterdam (Direktor: Dr. H. G. Ringeling).

Im Februar 1917 kamen in Amsterdam 2 Fälle von Fleckfieber vor, bei denen ich einige Beobachtungen machte, welche ich hier mitteilen will. Woher diese Fälle nach Amsterdam eingeschleppt worden sind, ist nicht bekannt. Möglicherweise sind die allerersten Fälle nicht richtig diagnostiziert worden, was nicht zu verwundern ist, weil in Holland überhaupt ganz selten Fleckfieber vorkommt. Nachdem am 24. 2. bei Pat. R. die richtige Diagnose Fleckfieber gestellt worden war, suchten wir nach dem Infektionsherde, wobei folgende Tatsachen gefunden wurden:

Aus einer Familie, dessen Haupt mit alten Kleidern handelte, wurden am 28. 11. 1916 2 Kinder in das Krankenhaus aufgenommen mit der Diagnose Febris typhoidea, welche aber hier nicht bestätigt wurde, denn bei allen war die Agglutination für Typhus-, Paratyphus A- und B-Bazillen negativ, desgleichen Kulturen aus dem Blute und den Fäzes. Die Milz war nicht oder wenig vergrößert; Leukozytenzahl normal; Temperatur typisch für Fleckfieber. Am 24. Dez. 1916 wurden wieder 3 Kinder aus derselben Familie aufgenommen; dieselbe Geschichte.

Am 20. 1. 1917 folgte der 6. Fall, und zwar bei einer erwachsenen Tochter der genannten Familie, die sich nur leicht krank fühlte, so daß kein Arzt gerufen wurde; auch blieb sie nicht zu Hause, wohnte jedoch bisweilen bei ihrem Onkel R., in dessen Wohnung auch Lumpen usw. vorhanden waren. Dieses Mädchen war verlobt mit V. Beide Familien waren schmutzig und gänzlich verlaust; sie hatten angeblich keine anderen Freunde oder Verwandte, bekamen daher angeblich sehr wenig Besuch.

Am 2. 2. wurde V. in das Krankenhaus aufgenommen und am 24. 2. R. Hier wurde sofort bei beiden Fleckfieber diagnostiziert. Es ist nicht undenkbar, daß die Infektion oder, besser gesagt, infizierte Läuse mit alten Kleidern oder anderen Sachen in Amsterdam eingeschleppt worden sind, von unsauberen Fremden, Kriegsgefangenen, Deserteuren usw., welche über die Grenze gekommen sind.

Wann aber hat die Infektion angefangen? Waren die ersten Fälle am 28. 11. 1916 schon Fleckfieber, und wie sind dann die längeren Zwischenräume zu erklären? Können die leichteren Fälle (wie z. B. die erwachsene Tochter) als Zwischenglieder angesehen werden? Alle diese Fragen kann ich nicht beantworten. Jedenfalls ist es verwunderlich, daß nur so wenige Fälle vorgekommen sind und es zu keiner Epidemie gekommen ist. Erst nachdem die richtige Diagnose gestellt worden war, wurden die üblichen Maßnahmen getroffen, und die nicht erkrankten Mitglieder beider Familien streng isoliert.

Dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Direktors Dr. Kuiper und des Herrn Assistenzarztes v. Zadelhoff hatte ich Gelegenheit, die beiden Patienten zu untersuchen.

Der eine Pat., F. W. R., 59 Jahre alt, wurde am 24. 2. in das Krankenhaus eingeliefert. Am 20. 2. hatte er Schüttelfrost gehabt. Am 21. 2. legte er sich mit Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen.

Status praesens: Pat. macht keinen kranken Eindruck; Hals ein wenig rot; Zunge belegt, tremulierend ausgesteckt; Puls voll, nicht dikrot; Lungen, Herz normal; Bauch nichts Besonderes; Patellarreflex gesteigert; Fußsohlenreflex normal. Viele Roseolae auf Brust, Bauch, Rücken, Armen und Beinen; Widal negativ. Im Harn viel Eiweiß, viel Urobilin; Sediment: einige rote und weiße Blutkörperchen, Nierenepithelien, einige Zylinder; Leukozytenzahl 7000; Temperatur bis 3. 3. hoch, dann allmählich niedriger.

Am 2. 3. wurden mit der Spritze einer Armvene 20 ccm Blut entnommen, von dem ich sofort jedesmal $^1/_2$ bis 1 ccm in Röhrchen brachte, mit resp. 10 ccm Leitungswasser, 0,25-proz. NaCl, 0,5-proz. NaCl, 0,75-proz. NaCl, Peptonwasser, Ascitesglyzerinbouillon (1 ccm Ascitesflüssigkeit, 9 ccm Bouillon, 0,4 ccm Glyzerin) und 2-proz. Ammoniumoxalat, je 2 Röhrchen. Alle Röhrchen wurden auf Körpertemperatur gebracht und Abkühlung während des Gehens vom Laboratorium nach dem Krankenhause und zurück möglichst verhindert.

Ich kultivierte bei 37° C aërob und anaërob. Je nach 24 Stunden wurden von allen aëroben Kulturen Präparate gemacht und die anaëroben makroskopisch auf etwaiges Wachtstum nachgesehen.

Nach 3 × 24 Stunden wurden auch von den anaëroben Kulturen Präparate gemacht.

Die aëroben Kulturen gaben folgende Resultate:

Blut in Wasser: einige Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 0,25-proz. NaCl: einige Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 0,5-proz. NaCl: einige Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 0,75-proz. NaCl: keine Mikroorganismen.
Blut in Peptonwasser: keine Mikroorganismen.
Blut in Ascitesglyzerinbouillon: einige Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 2-proz. Ammoniumoxalat: einige Diplobazillen, grampositiv.

Aus den Röhrchen, in welchen Diplobazillen gefunden waren, wurde übergeimpft auf Schrägagar.

24 Stunden später wurde alles wieder untersucht; die Agarröhrchen waren alle steril geblieben; in den anderen Röhrchen wurde folgendes gefunden:

Blut in Wasser: einige Diplobazillen, scheinbar nicht viel mehr als voriges Mal, grampositiv.
Blut in 0,25-proz. NaCl: viele Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 0,5-proz. NaCl: viele Diplobazillen, grampositiv.
Blut in 0,75-proz. NaCl: keine Mikroorganismen.
Blut in Peptonwasser: keine Mikroorganismen.
Blut in Ascitesglyzerinbouillon: ziemlich viel Diplobazillen; die Färbung nach Gram könnte man sowohl positiv wie negativ nennen.
Blut in 2-proz. Ammoniumoxalat: einige Diplobazillen, nicht viel mehr als voriges Mal, grampositiv.

Aus den Röhrchen, in welchen Diplobazillen gefunden waren, wurde wieder übergeimpft auf Schrägagar. Nach 24 Stunden fanden sich im Expressionswasser des Agars, welches mit dem Blute + 0,25-proz. NaCl und dem Blute + 0,5-proz. NaCl geimpft war, und ebenfalls in denjenigen, die am vorigen Tage geimpft waren, außer Resten roter Blutkörperchen auch Diplobazillen. Die Präparate der Röhrchen mit Expressionswasser waren denen des 2. Tages ähnlich.

Die anaëroben Röhrchen scheinen alle noch steril zu sein.

Die Frage war jetzt, ob die in der Expressionsflüssigkeit gefundenen Organismen von etwaigem Wachstum herrührten oder bei der Impfung direkt hineingebracht worden waren.

Ich sammelte diese Flüssigkeit aus den verschiedenen Röhrchen, impfte damit auf Schrägagar, machte eine Stichkultur und fügte Bouillon zu dem übriggebliebenen Teil, so daß ich etwa 1 Teil Flüssigkeit auf

10 Teile Bouillon hatte. Nach 24 Stunden wurden Präparate aus der Bouillon gemacht und viele Diplobazillen gefunden.

Beim Nachschauen der Agarröhrchen, hauptsächlich derjenigen, welche mit 0,25-proz. und 0,5-proz. NaCl + Blut geimpft waren, hielt ich die Oberfläche für nicht ganz klar und durchsichtig. Am nächsten Tage war noch nicht viel mehr zu sehen; jedoch fanden sich in einem Präparat Diplobazillen. Darauf nahm ich ein Stückchen dieses, ein wenig getrübten Agar und zerkleinerte es mit der Impfnadel in der Bouillon. Unten in der Stichkultur war auch etwas Aehnliches zu sehen, und Präparate davon zeigten dieselben Diplobazillen. Auch diesen Agar zerkleinerte ich in Bouillon.

Präparate aus diesen Röhrchen mit Bouillon zeigten wieder zahlreiche Diplobazillen. Nach 24 Stunden sah ich endlich einige Kolonien auf dem Agar erscheinen. Ebenso waren jetzt auch auf dem Agar, der mit dem gesammelten Expressionswasser geimpft worden war, einige Kolonien zu sehen, die ganz den vorigen ähnlich waren. Diese sahen bei auffallendem Licht weiß aus, waren kompakt, und man konnte mit der Impfnadel leicht jede Kolonie im ganzen über die Oberfläche schieben, als ob die Kolonien sich lose auf dem Agar befänden. Bei durchfallendem Licht sahen sie ein wenig bläulich-durchsichtig aus.

Die Bazillen haben nicht alle genau dieselbe Form. Man trifft kurze oder längere Stäbchen an; die kürzeren gewöhnlich zu zweien gelegen (d. h. mit dem längeren Durchmesser paarweise aneinander), so daß man von einem Diplobazillus sprechen kann. Meistens findet man in der Mitte des längeren Stäbchens einen weniger gefärbten Teil, eine Art Einschnürung, so daß man die Hantel- oder Biskuitform bekommt. Vielleicht sind es 2 Bazillen, welche aneinander liegen, oder handelt es sich um einzelne Bazillen mit einer Einschnürung? In jedem Falle sieht man aber deutlich, daß die 2 Teile mit einander verbunden sind. In einigen Fällen würde man selbst von Diplokokken reden können, wobei dann die Kokken ein wenig ausgedehnt sind (Kokkobazillen).

Die Bazillen (wie ich sie weiter benennen will) haben keine eigene Bewegung, können mit den gewöhnlichen Farbstoffen leicht gefärbt werden, am deutlichsten mit Karbolgentianviolett, das ich daher bei meiner Untersuchung vielfach gebrauchte, wie auch bei der Untersuchung der Bazillen im Magendarmkanal der Läuse.

Mit Loefflers Methylenblau sieht man an den Enden dunkler gefärbte Körner, auch wohl über den ganzen Körper verteilt. Sie färben sich nach Gram und sind nicht säurefest. In den Kulturen in Ascitesglyzerinbouillon und in gewöhnlicher Bouillon sieht man aber, namentlich wenn sie ein wenig älter sind, zwischen den grampositiven Bazillen auch gramnegative.

Die Bazillen kleben aneinander, so daß es schwer ist, eine Suspension zu machen. Das Temperaturoptimum scheint 37° zu sein; bei Zimmertemperatur wachsen sie gar nicht.

Im Anfange wurde jeden Tag übergeimpft; bald konnte aber der Zeitraum bis mehrere Wochen ausgedehnt werden. Auf Gelatine ist bei 22° das Wachstum außerordentlich langsam. Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf Loefflers Serum ziemlich spärliches Wachstum; hier sieht man namentlich obengenannte Körner. Auf Endo ist das Wachstum ebenso spärlich. Die Kolonien sind weiß, werden aber nach einigen Tagen hellrot.

In Bouillon bildet sich ein Bodensatz; sie wird nicht gleichmäßig trübe, sondern nur im untersten Abschnitt.

Indol wird nicht gebildet; Milch gerinnt nicht. Saccharose-, Laktose-, Mannit-, Glykose-, Maltose-, Raffinose-Bouillon: keine Säurebildung und keine Gasbildung.

Meerschweinchen, mit einer Suspension dieser Bazillen gespritzt, bekamen nach 4 oder 5 Tagen Temperatursteigerung, die kürzere oder längere Zeit andauerte. Sie kauerten dann still in einer Ecke des Käfigs und machten einen kranken Eindruck. Spritzte man sie kurze Zeit, nachdem die Temperatur normal geworden war, wieder ein, so reagierten sie nicht mehr darauf, bekamen also keine höhere Temperatur. Sie waren, wie es schien, immun geworden.

Um zu zeigen, daß dies nicht durch verringerte Pathogenität der Kulturen verursacht wurde, wurden zur Kontrolle zur gleichen Zeit gesunde Meerschweinchen mit denselben Kulturen eingespritzt; letztere erkrankten.

Es gelang, aus dem dem Herzen entnommenen Blute eines Meerschweinchens, und zwar an einem Tage, wo die Temperatur sehr hoch war, dieselben Bazillen mit denselben Eigenschaften zu kultivieren.

Schließlich habe ich auch Agglutinationsversuche angestellt. Am 9. 3., also 7 Tage, nachdem ich Blut zur Kultur genommen hatte, entnahm ich dem Pat. wieder Blut. Das Serum agglutinierte die Bazillen in einer Verdünnung von 1 : 100; das zweier gesunden Personen und eines Kranken (mit hoher Temperatur) dagegen nur in einer Verdünnung von 1 : 25. Bei einem 2. Fleckfieberkranken machte ich 11 Tage nach der Krisis (der Temperaturfall war hier kritisch) eine Venenpunktion. Das Serum agglutinierte die obenbeschriebenen Bazillen in einer Verdünnung von 1 : 100.

Leider gelang es mir nicht, aus dem Blute dieses Pat. Bazillen zu züchten.

Auf Grund der Mitteilungen von Da Rocha Lima und Töpfer untersuchte ich einige Kleiderläuse aus den Kleidern des ersten Pat. (R.). Ich präparierte soviel wie möglich den Magendarmkanal aus dem Körper und rieb diesen fein auf ein Objektglas, wobei es mir gelang, Organismen zu finden, welche den obenbeschriebenen Bazillen und den von Da Rocha Lima und Töpfer gefundenen ähnelten. Diese Organismen fand ich in Kleiderläusen oder Kopfläusen gesunder Personen oder in Wanzen nicht.

Die Färbung nach Gram war jedoch nicht dieselbe. Die Organismen wurden nämlich leicht entfärbt (wie auch Da Rocha Lima mitteilt), im Gegensatz zu den kultivierten Bazillen. Wegen Materialmangels konnte ich leider keine Züchtungsversuche anstellen.

Schließlich färbte ich mehrere Ausstrichpräparate vom Blute des Pat. nach Giemsa und durchmusterte diese nach Bazillen und nach den Körperchen, welche verschiedene Untersucher in den weißen Blutkörperchen gefunden haben; sporadisch sah ich in einzelnen Leukozyten im Plasma neben dem Kern punktähnliche Körperchen oder Stäbchen mit abgerundeten Enden, bisweilen mit einer Einschnürung in der Mitte. Namentlich letztere ähnelten den obenbeschriebenen.

Ob es sich hier um Bazillen handelt, welche durch ihre verschiedene Lage im Gesichtsfeld die differenten Formen zeigen, wage ich nicht zu entscheiden. Bei leichter Drehung mit der feinen Schraube scheint es,

als ob der Punkt einigermaßen seine Lage wechselt, so daß man an ein nicht ganz vertikal liegendes Stäbchen denken könnte.

Merkwürdig ist in jedem Falle die Uebereinstimmung in der Form zwischen den Bazillen, die in den erstgenannten Flüssigkeiten gefunden wurden, mit den auf Agar gezüchteten, den Bazillen im Magendarmkanal der Kleiderläuse und den Gebilden in den weißen Blutkörperchen des Pat.

Außer diesen Formen in den Leukozyten habe ich in den Ausstrichpräparaten nach längerem Suchen nur einen einzelnen Diplobazillus gefunden.

Es sei noch bemerkt, daß, wiewohl alle Röhrchen mit dem Blut aus derselben Spritze geimpft worden waren, nicht in allen Bazillen gefunden wurden (Kontrolle auf Aseptik), sondern nur in jenen Röhrchen, in welchen sich hypotonische Flüssigkeit befand.

Nach einigen Ueberimpfungen wurde die schwierige Züchtung stets leichter, und die Zwischenzeit zwischen dem Ueberimpfen konnte länger werden.

Allmählich klebten die Bazillen weniger aneinander und büßten auch ihre Pathogenität ein wenig ein.

Es ist der Mühe wert, diese Befunde zu vergleichen mit den Resultaten, welche andere Forscher bekommen haben.

Zwischen den Organismen, die von Da Rocha Lima und Töpfer im Läusekörper gefunden wurden, ohne daß es ihnen gelang, sie zu kultivieren, und denjenigen, welche ich darstellen konnte, ist nach meiner Meinung eine große Uebereinstimmung. Leider war ich wegen Materialmangels nicht in der Lage, auch Durchschnitte zu machen, und so die verschiedenen Epithelzellen zu untersuchen, die Da Rocha Lima beschrieben hat, sondern ich habe mich mit Ausstrichpräparaten zufriedenstellen müssen. Vielleicht ist es darauf zurückzuführen, daß meine Organismen frei im Gesichtsfeld liegen. Unverletzte Epithelzellen sah ich nicht, wohl aber hier und da Stücke solcher Zellen.

Was die Kulturen anbetrifft, welche die verschiedenen Untersucher züchteten, so glaube ich, aus der mir zur Verfügung stehenden Literatur schließen zu können, daß die hier gefundenen Bazillen am meisten denen von Rabinowitsch ähneln. Der Kürze wegen behandle ich nicht alle Untersuchungen hier ausführlich, sondern verweise auf die Publikationen von Rabinowitsch, doch will ich die wichtigsten Befunde erwähnen, wobei ich noch bemerke, daß mir leicht Arbeiten entgangen sein können, weil die Beschaffung der Literatur jetzt mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Im allgemeinen darf ich also auf andere Publikationen verweisen.

Rabinowitsch behauptete nämlich, daß eigentlich alle Untersucher denselben Organismus gefunden haben, und zwar kurze, je zu zwei gelegene Formen (d. h. mit dem längeren Durchmesser paarweise aneinander). Die kleinen angegebenen Unterschiede haben vielleicht ihren Ursprung in der Färbungsweise. Auch die Eigenschaften stimmen ungefähr überein. Dies ist auch der Fall mit den Bazillen, welche ich kultiviert habe. Nur die Beschreibung der Kolonien auf Agar stimmt nicht mit meinen Kulturen überein. Nach Rabinowitsch ähneln sie beim Beginn des Wachstums Streptokokkenkolonien (tautropfenförmig) und bekommen später eine leicht gebliche Farbe. Meine Kolonien sind kompakt, weiß, wie sie auch bleiben, und erinnern im auffallenden Licht mehr an Staphylokokkenkolonien, denen sie im übrigen gar nicht ähneln,

wie aus meiner Beschreibung zu ersehen ist. Die Eigenschaften und Tierversuche stimmen überein mit denen von Rabinowitsch und anderer.

Vielen Untersuchern ist die Kultur nicht gelungen. Rabinowitsch sagt, daß die Ursache vielleicht die sei, daß die Bazillen in einer bestimmten Krankheitsperiode im Blute erscheinen, welche dem Ende des Paroxysmus genau vor der Krisis entspricht, so daß, wie er sich ausdrückt, bei der Züchtung des Erregers nicht der Krankheitstag, sondern der Tag der Krisis berücksichtigt werden muß.

Ich habe zufällig dem Pat. Blut entnommen an einem Tage, wo er am schwersten krank war und man das Schlimmste fürchtete. An den folgenden Tagen war der Zustand etwas besser; durch verschiedene Komplikationen jedoch ist an der Temperatur nicht zu bemerken, ob wir es gerade in dieser Zeit mit der Krisis zu tun hatten oder nicht.

Uebrigens sind alle, welche diese Bazillen kultiviert haben, darüber einig, daß die Züchtung außerordentlich schwer ist. Oft wurden im mikroskopischen Präparat die Stäbchen gefunden (z. B. in Bouillon oder Expressionswasser); sie waren jedoch dann nicht weiterzuzüchten.

Rabinowitsch glaubt, daß das Blutserum von Kranken auch im verdünnten Zustande die Entwicklung der Bakterien verhindert. Starke Verdünnungen würden jedoch das Wachstum fördern, sogar die ausgepreßte Agarflüssigkeit betrachtet er wie eine Verdünnung. Er spritzte daher das frisch entnommene Blut, die Oberfläche des Nährbodens schonend, direkt ins Expressionswasser und ließ es danach, nachdem er es kräftig aufgeschüttelt hatte, auf die schräge Oberfläche des Nährbodens laufen.

In meinem Falle würde man eigentlich auch von verdünntem Serum reden können, und das Gelingen der Kulturen verdanke ich vielleicht zum Teil diesem Umstande, zum anderen Teil aber auch der Benutzung hypotonischer Flüssigkeiten und drittens der zufälligen Blutentnahme zur richtigen Zeit.

Nur Plotz und später Popoff beschreiben einen Organismus, den sie als den Erreger des Fleckfiebers ansehen, der aber in einem Hauptpunkte abweicht von allen anderen gefundenen Organismen. Dieser Bacillus typhi exanthematici ist nämlich obligat anaërob.

Vielen Untersuchern ist nicht nur die Züchtung der Organismen aus Blut gelungen, sondern auch aus Harn und Stuhl der Fleckfieberkranken, welche auch durch das Blut der Patienten agglutiniert werden. Der Kürze wegen werde ich hier absehen von der Literaturangabe.

Ich wage hier nicht zu kritisieren, weil ich wohl weiß, daß ein einziger Fall nicht voll beweisend ist. Jedoch spricht alles dafür, daß wirklich bei meinem Pat. der gefundene Bazillus die Ursache der Krankheit ist, welche klinisch als Fleckfieber diagnostiziert worden ist, obgleich auch in meiner Untersuchung noch fragliche Punkte sind, die ich wegen Materialmangels nicht klären konnte.

Resultate.

Aus dem Blute wurden Kulturen von Bazillen gezüchtet, welche man ihrer Form und Lage nach als Diplobazillen bezeichnen kann. Die Kolonien auf Agar sehen bei auffallendem Licht weiß aus, bei durchfallendem bläulich-durchscheinend; sie sind lose auf der Agaroberfläche gelagert und können mit der Nadel leicht ganz verschoben werden.

Die Bazillen sind unbeweglich, können mit allen Farbstoffen gefärbt werden und sehen, je nach dem gebrauchten Farbstoff, verschieden aus (feiner, plumper, mit Körnern, Hantel- oder Biskuitform); sie färben sich nach Gram (in den älteren Kulturen wurden auch wohl gramnegative Bazillen gefunden), sind nicht säurefest und bilden keine Sporen.

Bei Zimmertemperatur wachsen sie nicht, bei 22 ° C sehr langsam, am besten aber bei 37 ° C. Gelatine wird nicht verflüssigt; auf Loeffler-Serum spärliches Wachstum; Milch koaguliert nicht; die Bazillen bilden weder Säure noch Indol; Gasbildung findet nicht statt in Saccharose-, Laktose-, Mannit-, Glykose-, Maltose- und Raffinose-Bouillon. Nach wiederholter Ueberimpfung ändern sich die Eigenschaften.

Die Bazillen sind pathogen für Caviae (d. h. sie verursachen Temperaturerhöhung); sie konnten aus dem Blute dieser Tiere wieder kultiviert werden und rufen Immunität hervor.

Das Serum des genannten und eines anderen Pat., welcher Rekonvaleszent war, agglutinierte die Bazillen in einer Verdünnung von 1:100; das von einem Pat. mit einer anderen Krankheit und zweier gesunder Personen nur in einer Verdünnung von 1:25.

Im Magendarmkanal der Kleiderläuse des Pat. wurden Organismen gefunden, welche wahrscheinlich mit den obengenannten Bazillen und der Rickettsia Prowazeki von Da Rocha Lima identisch sind. Wegen Materialmangels konnten keine Züchtungs- oder Tierversuche angestellt werden. Die Färbung nach Gram war hier negativ.

In Ausstrichpräparaten von dem Blute des Pat. wurde mit großer Mühe ein einziger Bazillus gefunden; in einzelnen Leukozyten fand ich außerhalb der Kerne Formen, welche ganz an die früher genannten Organismen erinnern (auch an die in den Läusen). (G. C.)

Zur Morphologie der Streptokokken.

[Aus dem städtischen bakteriologischen Laboratorium und aus dem Hygienischen Institut der Universität Krakau.]

Von Frl. **L. Kraskowska** und Prof. Dr. **R. Nitsch.**

Mit 2 Tafeln.

Im März 1917 entnahmen wir aus dem Rachen eines 40-jährigen Kranken in gewöhnlicher Weise Material zur bakteriologischen Untersuchung. Der behandelnde Arzt glaubte an Diphtherie oder an „Angina Vincenti“.

Aus der Kultur auf Loefflerschem Serum wurden nach 24-stündiger Bebrütung im Thermostaten Präparate verfertigt und mit Kühneschem Methylenblau gefärbt. Bei Durchmusterung fielen uns ganz sonderbare Formen der gefärbten Bakterien auf. Es waren teils längliche, irreguläre

und ungleichmäßig gefärbte Gestalten, von sehr verschiedener Länge und Dicke, teils kugelige Formen, von gewöhnlich scharfen, aber irregulären Umrissen, und sehr verschiedener Größe. Sowohl die länglichen, wie auch die runden Formen wiesen zahlreiche ungefärbte Lücken auf. Oft war ein Teil eines Individuums, besonders bei länglichen Formen, viel intensiver gefärbt, als andere Teile. Die länglichen Gestalten erinnerten an Involutionsformen mancher Bakterien. Sehr oft sah man eine kugelige Verdickung des Bakterienleibes, welche entweder in der Mitte des Bakteriums auftrat und dann eine spindelige, an „Clostridium“ erinnernde Gestalt bewirkte, oder die Verdickung trat am Ende des Bakterienleibes auf, wodurch eine Trommelschlägerform entstand, oder endlich sah man Verdickungen von verschiedener Größe im Verlaufe des Bakterienleibes. Die länglichen Formen hatten von 2—8,5 μ Länge und von 0,7—2,1 μ Breite. Es überwogen jedoch kleinere Formen von 2,5—3,5 μ Länge und 0,7—1,4 μ Breite.

Die kugeligen Formen hatten von 0,5—3 μ im Durchmesser; es überwogen jedoch auch kleinere Formen von 1—1,5 μ Durchmesser. (Fig. 1, Taf. I.)

Außer diesen sonderbaren Formen sah man in jedem Gesichtsfelde zahlreiche Stäbchen und Kokken, da die Präparate aus unreiner Kultur stammten. (Diese normalen Formen sind in Fig. 1 nicht wiedergegeben.)

Mit Fuchsin gefärbte Präparate zeigten ein ähnliches, jedoch stärker gefärbtes Bild. Die kugeligen Formen waren oft ganz gleichmäßig gefärbt und zeigten nur undeutlich die Differenzierung, welche bei Methylenblaufärbung so deutlich hervortrat.

In Präparaten, welche aus denselben Kulturen nach 2 und 3 Tagen durchmustert wurden, sahen wir immer weniger der „kugeligen und länglichen Gestalten,“ dafür aber immer mehr gewöhnliche Kokken, welche sich anscheinend auch weiter kräftig entwickelten und die uns interessierenden Formen zurückdrängten. Es lag uns jedoch viel daran, diese „kugeligen und länglichen Gestalten“ in Reinkultur zu gewinnen, um zu untersuchen, wo dieselben eigentlich hingehören. Zu diesem Zwecke beimpften wir von den schon 4-tägigen Kulturen auf Loeffler-Serum mehrere Ascitesagarplatten und erhielten darauf, außer anderen, kleine, runde, durchsichtige, etwas glänzende Kolonien, welche wir näher untersuchten.

In mit Fuchsin gefärbten Präparaten sahen wir Stäbchen von verschiedener Länge und Breite und verschieden intensiver Färbung. Die Stäbchen waren manchmal so kurz, daß sie von Kokken kaum zu unterscheiden waren; hier und da sah man aber auch kurze Ketten von Kokken. Man hatte den Eindruck eines Präparates aus unreiner Kultur, obwohl wir zur Untersuchung nur einzelne Kolonien benutzten. Was jedoch unsere Aufmerksamkeit besonders fesselte, das waren ziemlich zahlreiche Verdickungen, welche an den Stäbchen zu sehen waren, wodurch viele derselben Stäbchen eine spindelförmige oder trommelschlägerartige Gestalt gewannen. Viele Stäbchen waren palissadenartig geordnet. Es waren auch, obwohl selten, einzelne große Kugeln zu sehen. (Fig. 2, Taf. I.) Diese Verdickungen und Kugeln ließen vermuten, daß wir uns auf richtigem Wege befanden.

Wir überimpften nun die untersuchten Kolonien von Ascitesagar zurück auf Loeffler-Serum, um eine Reinkultur zu gewinnen. Außerdem wollten wir sehen, ob auf dem Loefflerschen Nährboden

wieder die „kugeligen und länglichen Gestalten“ auftreten würden, welche wir bei Impfung des Rachenmaterials sahen.

Nach 24 Stunden wuchsen zahlreiche, zarte und kleine Kolonien mit schwachem Glanze. Dieselben bestanden (Methylenblaufärbung nach Kühne) hauptsächlich aus verschieden gruppierten Mikrokokken: einzeln, Diplo- und Kettenlagerung. Nicht selten waren die Kokken stark vergrößert. Selten waren Stäbchenformen von verschiedener Länge und Breite. Die Intensität der Färbung ließ alle Stufen von der stärksten bis zu kaum angedeuteten sehen. (Fig 3, Taf. I.) Die Färbung nach Giemsa und nach Gram lieferte ähnliche Bilder.

Die beschriebenen Bilder erweckten nun den Verdacht, daß diese sonderbaren Formen zu den Streptokokken gehören könnten. Um dies zu prüfen, beimpften wir mit der erhaltenen Reinkultur einige Bouillonröhrchen. Die Bouillon wurde teils ohne Zugaben verwendet, teils mit „Ascites“, teils mit 1 Proz. Traubenzucker. Schon nach 2 Stunden (bei 37 ° C) war in der Ascitesbouillon eine leichte Trübung zu bemerken; nach 5 Stunden war nicht nur die Trübung sehr dicht, sondern auch am Boden der Röhrchen war ein kopiöses Sediment zu sehen. In Präparaten aus der Bouillon konstatierten wir typische, manchmal sehr lange, manchmal auch verzweigte Streptokokken. (Fig. 4, Taf. I.)

In der Ascitesbouillon mit 2 Proz. Traubenzucker wuchsen zweierlei Formen: 1) kurze, oft verzweigte Ketten, auch Diplokokken, mit länglichen Kernen; 2) lange Ketten, mit größeren, abgeflachten Kernen. (Fig. 5, Taf. I).

Nach 24 Stunden waren die Bouillonkulturen nicht stärker getrübt, wie nach 6 Stunden. In Präparaten aus diesen Kulturen (Ascitesbouillon ohne Zucker), gefärbt nach Giemsa, waren um die Streptokokkenketten aus abgeflachten Kernen Umrisse von ungefärbten „Hüllen“ zu sehen. [Fig. 6, Taf. I].) Ob es sich dabei um wirkliche Bakterienkapseln handelt, lassen wir unentschieden.

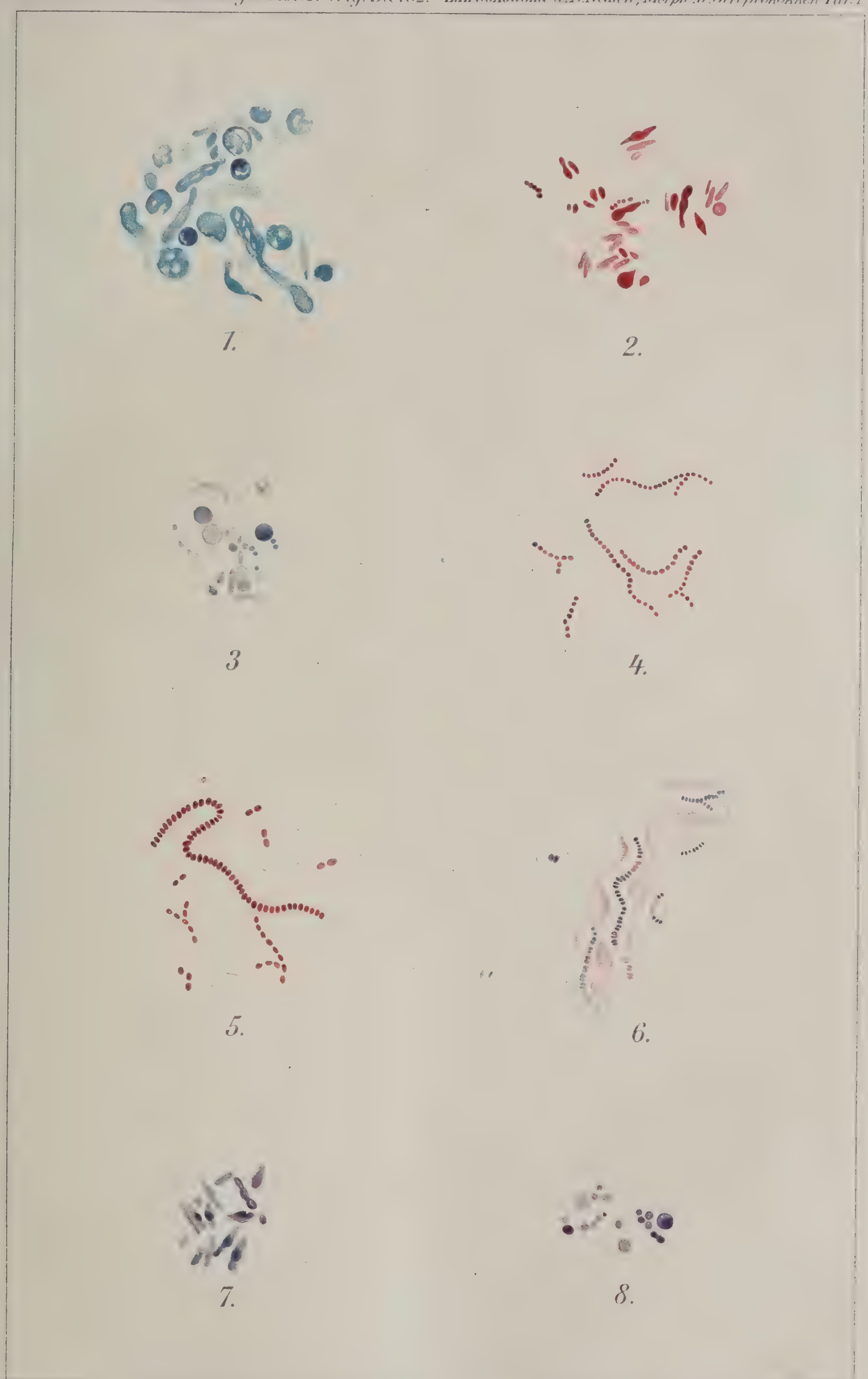
Nachdem wir auf Bouillon unzweifelhafte Kulturen von Streptokokken erhalten hatten, prüften wir, ob durch Rückimpfung von der Bouillon auf Ascitesagar und Loeffler-Serum nicht wieder die früheren Formen in Erscheinung treten, was wirklich eintrat: in nach Giemsa gefärbtem, aus 24-stündiger Ascitesagarkultur verfertigtem Präparat fanden wir beinahe ausschließlich Stäbchen von verschiedener Länge und Breite, zum größten Teil spindelförmig und oft palissadenartig gelagert (an Diphtheriebazillen erinnernd). (Fig. 7, Taf. I.)

In einem Präparate dagegen, welches aus einer 24-stündiger Kultur auf Loefflerserum nach Giemsa gefärbt wurde, sahen wir ausschließlich Kokken von verschiedener Größe und Intensität der Färbung. Die Kokken waren unregelmäßig gelagert; man fand auch kurze Ketten. (Fig. 8, Taf. I.)

Im Kondenswasser der Loeffler-Serumkultur (ungefärbtes Präparat) sahen wir bizarre Formen deformierter Kokken und Kokkenketten. (Fig. 9, Taf. II.)

Im nach Giemsa gefärbten Präparat sahen diese Formen wieder etwas anders aus. (Fig. 10, Taf. II).

So kann man es also als bewiesen betrachten, daß die „kugeligen und länglichen Gestalten“, welche zum Gegenstand dieser Mitteilung wurden, als eigentümlich veränderte Streptokokken aufzufassen sind. Am sonderbarsten traten dieselben auf Loeffler-Serum, und zwar in der 1. aus dem menschlichen Körper erhaltenen Generation hervor. In



gez. L. Kraskowska

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lith. Anst. v. E. Giltsch, Jena



Gem. L. Kraskowska.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lith. Anst. v. E. Giltsch, Jena.

weiteren Generationen auf Loeffler-Serum haben diese Formen viel von ihrer bizarren Gestalt eingebüßt; jedoch ist der Zusammenhang derselben mit den Formen in den Fig. 2, 3, 7, 8, 9, 10 und weiter mit typischen Streptokokken, wie dieselben in den Fig. 4, 5, und 6 abgebildet sind, außer Zweifel.

Der Unterschied zwischen dem Wachstum auf Ascitesagar und auf Loeffler-Serum, welcher in den ersten Generationen sehr ausgesprochen war, verwischte sich nachträglich bedeutend, so daß man nach einigen Monaten aus den Präparaten oft nicht in der Lage war, zu entscheiden, aus welchem Nährboden die Streptokokken stammen. Nach etwa $^1/_2$-jähr. Züchtung (wobei die Kulturen immer in Abständen von einigen Tagen frisch abgeimpft waren) sahen wir in Präparaten aus dem Loefflerschen Serum Kugeln von sehr wechselnden Dimensionen und Stäbchenformen mit perlschnurartigen Verdickungen von sehr verschiedener Intensität der Färbung. (Fig. 11, Taf. II).

Manchmal sahen wir wieder auf demselben Loefflerschen Serum typische Mikrokokken, staphylo- und streptokokkenartig gruppiert, von gleichmäßiger Größe und Färbung. (Fig. 12, Taf. II.) Dieses Präparat stammt von einer Loeffler-Serumkultur, welche von einer Kultur auf Milch gewonnen wurde.

Auf Ascitesagar erhielten wir in späteren Generationen, außer vielgestaltigen Stäbchen, auch Kugelformen und typische, zarte Streptokokken. (Fig. 13, Taf. II).

In den abgebildeten Präparaten haben wir also das Beispiel eines ausgesprochenen Polymorphismus bei Bakterien vor uns. Da wir von einem solchen Polymorphismus bei den Streptokokken in der Literatur nichts finden konnten, beobachteten wir unseren Streptococcus genauer unter verschiedenen Bedingungen.

Es war schon die Rede von dem überaus üppigen Wachstum dieses Streptokokken auf Ascitesbouillon. Die (auf Lackmus) schwach alkalische Reaktion dieses Nährbodens wurde nach 24-stündigem Wachstum der Streptokokken sauer: auch später bis zum 7. Tage blieb die Reaktion sauer. Die Zugabe des Traubenzuckers (1 und 2 Proz.) zu diesem Nährboden übte keinen merkbaren Einfluß auf das Wachstum aus. Erst bei 4 Proz. Traubenzucker waren die Ketten viel kürzer, und es zeigten sich meist Diplokokken. Dagegen änderte sich in Bouillon ohne Ascites das Wachstum insofern, daß die Flüssigkeit sich nicht trübte, sondern klar blieb, und nur auf dem Boden der Röhrchen sammelte sich ein starkes Sediment.

In Fermentationskölbchen (Bouillon mit und ohne Ascites und mit und ohne Dextrose) wuchsen die Streptokokken üppig, sowohl im Kolben, wie im luftleeren Arm. Auf dem Boden sammelte sich Sediment, und die Flüssigkeit trübte sich. Gas wurde nicht gebildet.

In Milch kam es nur zu spärlichem Wachstum; in den Präparaten konnte man nur wenige Kokken sehen. Die Milch gerann in 2—4 Tagen.

Auf Kartoffeln bemerkten wir, selbst nach 10-tägiger Beobachtung (bei 37 °C), kein Wachstum; auf Präparaten konnte man jedoch eine Vermehrung der Streptokokken unzweifelhaft konstatieren, und zwar traten solche Formen auf, wie auf Ascitesagar.

In Galle löste sich unser Streptococcus nicht auf; auf Ascitesbouillon mit Galle konnten wir nach 24 Stunden Wachstum sehen.

Auf Endo-Agarplatten konnte in den ersten Generationen gar keine Entwickelung bemerkt werden. Die Platten wurden mehrmals beimpft, aber immer mit negativem Erfolg. Erst als wir nach etwa 8 Monaten unseren Streptococcus wieder einmal auf Endo-Platten impften, sahen wir nach 24 Stunden (bei 37 °C) stäubchenartige, kaum bemerkbare Kolonien, welche erst unter dem Mikroskop unzweifelhaft als Kolonien erkannt wurden.

Auf dem Rotbergerschen Agar (mit 1 Proz. Dextrose und Neutralrot) konstatierten wir nur eine leichte Farbenänderung ohne Gasbildung. In Gelatinestichkulturen konnte eine Entwicklung kaum konstatiert werden. Gelatine wurde nicht verflüssigt.

Die üppigste Entwickelung erzielten wir immer bei Temperaturen um 37° C. Auf Bouillon oder Agar mit Ascites konnte bei 14° C auch noch nach 7 Tagen gar kein Wachstum bemerkt werden. Als wir jedoch die beimpften Röhrchen nach 8 Tagen aus der Temperatur von 14° in den Brutschrank (37° C) stellten, sahen wir schon einige Stunden später Trübung und Sediment in der Bouillon. Bei einer Temperatur von 23° C war die Entwickelung in der Ascitesbouillon bedeutend langsamer, als bei 37° C. Um zu sehen, wie lange sich unser Streptococcus auf künstlichen Nährböden entwickelungsfähig erhält, überimpften wir zu verschiedenen Zeiten sowohl die im Brutschrank bei 37° C gehaltenen und vor Austrocknung geschützten, wie auch die bei Zimmertemperatur aufbewahrten Kulturen.

Es zeigte sich, daß der Streptococcus, wenn er nach einer Reihe von Generationen einmal an das Wachstum auf künstlichen Nährböden gewöhnt ist, lange Zeit, sowohl im Brutschrank wie bei Zimmertemperatur, entwickelungsfähig bleibt. So z. B. konnten wir von einer Kultur, welche $3^1/_2$ Monate im Brutschrank aufbewahrt war, noch mit Erfolg überimpfen. Bei Aufbewahrung bei Zimmertemperatur erhielten wir (nach 3 Monaten und 19 Tagen) dasselbe Resultat. Jedoch nicht immer; manchmal konnte schon nach 3 oder 2 Monaten, oder sogar nach 44 Tagen (Aufbewahrung bei Zimmertemperatur) kein Wachstum erzielt werden.

Frisch aus dem Körper gezüchtete Streptokokken scheinen dagegen nur ganz kurze Zeit entwickelungsfähig zu bleiben. Sie ließen sich manchmal schon nach einigen Tagen weder von der Bouillon, noch von der Agarkultur überimpfen. Wir haben sie auch anfangs jeden Tag oder jeden 2. Tag überimpft.

Weiter untersuchten wir, ob der Polymorphismus bei unserem Streptococcus, außer vom Nährboden, nicht noch von anderen Faktoren abhängt, wie z. B. vom Wachstum bei Luftzutritt, oder unter anaëroben Bedingungen. Zu diesem Zwecke legten wir Ascitesagarkulturen an und bebrüteten dieselben in Wasserstoffatmosphäre und in verdünnter Luft. Als Kontrolle beobachteten wir Kulturen (bei 37° C) auf Ascitesagar unter normalen Bedingungen. Das Resultat war negativ; wir konnten, im Vergleich mit den Kontrollen, keinen merklichen und konstanten Unterschied bei Durchmusterung der Präparate finden.

Zur Prüfung der Pathogenität der Streptokokken impften wir 2 weißen Mäusen je 0,4 ccm einer 24-stündigen Ascitesbouillonkultur subkutan und intraperitoneal ein. Ein Meerschweinchen wurde intraperitoneal mit 1 ccm derselben Kultur geimpft. Alle 3 Versuchstiere blieben durch die ganze Zeit der 60-tägigen Beobachtung gesund.

Weiter war es natürlich wichtig, zu entscheiden, ob solche polymorphe Streptokokken oft vorkommen. Einige Wochen, nachdem wir den Polymorphismus bei unserem Streptokokken festgestellt hatten, untersuchten wir eine Familie (Mutter mit einigen kleinen Kindern) bakteriologisch in der üblichen Weise. Es handelte sich um Meningokokken im Nasenrachenraum. Bei Durchmusterung der Kulturen auf Ascitesagarplatten fanden wir im Material, welches von der Mutter stammte, analoge Bilder (Fig. 14, Taf. II). Wir erhielten in der 2. Generation auf Ascitesagar eine Reinkultur und überzeugten uns in der 3. Generation auf Bouillon mit Ascites, daß es sich um typische Streptokokken handelte.

Zweifellos hatten wir also zum zweiten Male einen analogen Streptococcus gefunden. Bei den Kindern, obiger Familie konnten wir nichts Aehnliches finden. Der neue Stamm ging jedoch bald ein, denn nachdem wir einmal nur 5 Tage versäumt hatten, denselben zu überimpfen, konnte wir auf keinem Nährboden eine Kultur mehr erhalten.

Durch diesen Fund angeregt, untersuchten wir nun systematisch mehrere kranke und gesunde Kinder und Erwachsene durch Entnahme des Materials vom Rachenraum. Die auf Loefflerschem Serum erhaltenen Kulturen untersuchten wir in der üblichen Weise. Unter 18 systematisch untersuchten Personen fanden wir ganz analoge oder wenigstens ähnliche Bilder bei 15, und zwar schon bei der 1. Untersuchung. Auch bei einem von uns (N.) konstatierten wir analoge Bilder, und zwar 2 mal bei 2 in längerem Zeitabschnitt unternommenen Untersuchungen.

Außerdem erhielten wir noch einige Male ganz ähnliche Bilder als Nebenbefund bei anderweitigen Untersuchungen, immer jedoch im Material, welches aus dem Nasenrachenraum entnommen wurde.

Daraus folgt, daß diese polymorphen Streptokokken keineswegs eine Seltenheit sind, sondern oft vorkommen. Es ist daher sonderbar, daß dieselben bis jetzt, wie uns scheint, noch nicht beschrieben worden sind.

Einmal untersuchten wir das Blut eines an Septikämie erkrankten Soldaten. Das durch Venaepunktion erhaltene Blut wurde (unter aseptischen Kautelen) in 2 Flaschen mit Bouillon (3 Proz. Pepton) gesäet. Eine Flasche blieb steril; in der zweiten erhielten wir nach einigen Tagen eine Kultur von Bakterien, welche ungefähr so aussahen, wie die Bilder auf Fig. 2 und 3, Taf. I, darstellen.

Wir überimpften weiter auf Ascitesagar und Loeffler-Serum und erhielten kleine, zarte Kolonien ohne Glanz. In Präparaten fanden wir zarte, sehr kleine Stäbchen, welche manchmal von Kokken schwer zu unterscheiden waren und sich auf dem Präparat nicht gleichmäßig verteilten, sondern in dicken Haufen auftraten. (Fig. 15, Taf. II.)

Diese Formen wurden nun in einer längeren Reihe von Generationen auf demselben Nährboden weitergezüchtet. Dabei bekamen die Kolonien Glanz, und in den Präparaten sah man Formen, welche den in Fig. 2 und 3, Taf. I, abgebildeten glichen. Auf Ascitesbouillon kamen typische Streptokokken zum Vorschein. Es scheint uns also, daß das Bild Fig. 15 Taf. II, auch eine von den polymorphen Formen des von uns besprochenen Streptococcus darstellt. Wir wollen jedoch nicht entscheiden, ob dieser Streptococcus die Ursache der schweren Krankheit, welcher der Kranke schließlich erlegen ist, darstellt, oder ob es sich nur um eine zufälliche Verunreinigung, die für den Kranken belanglos war, handelte.

Jedenfalls folgt aus obigen Untersuchungen, daß polymorphe Streptokokken im Nasenrachenraum kranker und gesunder Menschen oft zu finden sind. Ob dieser Polymorphismus nur manchen Stämmen der Streptokken eigen, oder eine allgemeine Eigenschaft der Streptokokken ist, müssen weitere Untersuchungen aufklären.

Tafelerklärung.

(Zeiß, Ok. 4, Obj. homog. Immers. $^1/_{12}$").

Tafel I.

Fig. 1. Kultur auf Loeffler-Serum, 24 Std. alt, 1. Generation auf künstlichem Nährboden. Methylenblau nach Kühne.
Fig. 2. Kultur auf Ascitesagar, 24 Std. alt, 2. Generation. (Die folgenden Generationen lieferten ganz ähnliche Bilder.) Färbung mit verdünntem Fuchsin nach Ziehl.
Fig. 3. Kultur auf Loefflerschen Serum, 24 Std. alt, 3. Generation. (Die folgenden sahen ganz ähnlich aus.) Färbung: Methylenblau Kühne.
Fig. 4. Kultur auf Bouillon mit Ascites und 1 Proz. Dextrose, 52 Std. alt, 4. Generation. Färbung mit verdünntem Ziehl.
Fig. 5. Kultur auf Bouillon mit Ascites und 2 Proz. Dextrose. Färbung wie oben.
Fig. 6. Kultur auf Ascitesbouillon ohne Zucker, 24 Std. alt. Färbung nach Giemsa.
Fig. 7. Kultur auf Ascitesagar, 24 Std. alt (aus Bouillon überimpft). Färbung wie oben.
Fig. 8. Kultur auf Loeffler-Serum. Färbung wie oben.

Tafel II.

Fig. 9. Kondensationswasser vom Loeffler-Serum. Ungefärbtes Präparat.
Fig. 10. Wie oben. Färbung nach Giemsa.

Fig. 11. Kultur auf Loeffler-Serum, 3 Tage im Brutschrank. Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin nach Ziehl. Späte Generation.
Fig. 12. Kultur wie oben nach Passage durch Milch. Färbung wie oben.
Fig. 13. Kultur auf Ascitesagar, 24 Std. alt, von einer seit 3 Monaten im Brutschrank aufbewahrten Kultur erhalten. Färbung wie oben.
Fig. 14. Ascitesagarkultur, 24 Std. alt. 1. Generation auf künstlichem Nährboden. Färbung mit Kühneschem Methylenblau.
Fig. 15. Ascitesagarkultur, 24 Std. alt. 2. Generation auf künstlichem Nährboden. Färbung mit verdünnter Ziehlscher Lösung. (G. C.)

Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren.

XXI. Mitteilung[1]).

Von Dr. **E. Saul**, Berlin.

Mit 19 Figuren im Text.

Virchow bezeichnete in seinen Vorlesungen die Decidua des schwangeren Uterus als physiologisches Sarkom des Endometriums. Dasselbe verursachen die Stoffwechselprodukte des befruchteten Ovulums; sie veranlassen im Mesometrium das physiologische Myom, in den Mammae und der Glandula thyreoidea das physiologische Adenom, an der Tabula interna des Schädels das physiologische Osteom[2]) (Schwangerschaftsosteophyten). Zu den genannten „physiologischen" Tumoren kommt noch das Chorionepitheliom[3]), das in ca. 30 Proz. der Fälle bei normalen Schwangerschaften auftritt. — Die Mehrzahl der genannten Organe ist regelmäßig disponiert, gegen die Stoffwechselprodukte[4]) des befruchteten Ovulums mit Tumorbildung zu reagieren; ihre Tumorempfindlichkeit ist erblich. Nur bei dem Chorion und der Glandula thyreoidea findet diese Regelmäßigkeit nicht statt; ihre Tumorempfindlichkeit wird erworben.

Was die exogenen Ursachen der Epithelial- bzw. Bindesubstanztumoren betrifft, so habe ich bereits in meiner XX. Mitteilung erörtert, daß Erreger chronischer Entzündungen, wie Tuberkelbazillen und Syphilisspirochäten, vermöge ihrer Stoffwechselprodukte Epithelzellen oder Bindesubstanzzellen zu parthenogenetischer Entwickelung reizen können, so daß Karzinome, bzw. Sarkome resultieren. Die klinische Erfahrung lehrt, daß diese Kombination entzündlicher und parthenogenetischer Reizung

---

1) Vgl. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. S. 371 usw.

2) Es ist daran zu erinnern, daß bezüglich multipler Exostosenbildungen in der einschlägigen Literatur zahlreiche Beispiele ausgesprochener Erblichkeit gefunden werden. Zuweilen sind in Generationen alle Mitglieder einer Familie von Exostosen befallen; meistens bleibt das weibliche Geschlecht verschont, kann aber seinen männlichen Nachkommen die Krankheit übermitteln. Wie ich bereits in meiner XX. Mitteilung dargelegt habe, werden die erblichen Tumorkrankheiten durch konstitutionelle Ursachen, d. h. durch Stoffwechselprodukte des Tumorträgers, hervorgerufen.

3) Vgl. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathologie usw. Jahrg. 11. Abt. II. 1907. S. 948 (Risel)

4) Außer tumorbildenden Eigenschaften besitzen die Stoffwechselprodukte des befruchteten Ovulums toxische Wirkungen. Daher beobachten wir im Gefolge der Gravidität: Anämie, Erbrechen, Nephritis, Dermatitis, Pigmentierungen der Haut usw.

auch bei anderen Erregern chronischer Entzündungen [1]) erfolgt. Daher beobachten wir Karzinome bei chronischen Entzündungen des Uterus und seiner Adnexe, bei Acne indurata, Seborrhoea senilis, Psoriasis linguae et buccalis, Cirrhosis [2]) hepatis, bei chronischen Entzündungen des Magendarmkanals usw. Selbst bei so exquisiten Karzinomerregern, wie den Helminthen, wird die Karzinomentwickelung regelmäßig von den Erscheinungen chronischer Entzündungen begleitet. Nur bei den Epithelial- bzw. Bindesubstanztumoren, die durch Stoffwechselprodukte des Tumorträgers verursacht werden, vermissen wir entzündliche Erscheinungen, wie zum Beispiel die Xanthome, Xanthosarkome [3]) und Chorionepitheliome lehren.

Die aus parthenogenetischer Entwickelungserregung somatischer Zellen hervorgehenden Tumorzellen können nach Form und Funktion den Zellen des Muttergewebes derart gleichen, daß der Primärtumor und seine Metastasen Vervielfältigungen des Mutterorganes darstellen. Zum Beispiel produzieren die Leberkarzinome Galle, die Schleimhautkarzinome Schleim, die Schilddrüsenkarzinome erfüllen die entgiftenden Funktionen der Schilddrüse. Werden jedoch nicht somatische Zellen, sondern Geschlechtszellen zu parthenogenetischer Entwickelung gereizt, so sind die Zelldeszendenten von der Mutterzelle völlig verschieden; die resultierenden Tumoren, die Dermoide oder Teratoide [4]) stellen daher Konglomerate verschiedenartiger Organe dar. — Was die von Wilms [5]) beschriebenen Mischgeschwülste betrifft, so ist für ihre genetische Erklärung die Beobachtung entscheidend, daß sie in ihrem Bau mit den normalen Differenzierungsvorgängen der Körperregion übereinstimmen, aus der sie stammen. Wir müssen daher folgern, daß diese Mischgeschwülste durch parthenogenetische Entwickelungserregung somatischer Zellen hervorgerufen werden, die während der ontogenetischen Entwickelung des Individuums, ähnlich den Geschlechtszellen, die Fähigkeit bewahrt haben, verschiedenartige Gewebe hervorzubringen. Diese Fähigkeit somatischer Zellen wird in der Entwickelungsmechanik relative Totipotenz genannt.

An der Hand der folgenden Photogramme möchte ich erläutern:

1) Die Aetiologie und Biologie des Pflanzentumors (Smith) hinsichtlich seiner angeblichen Metastasierung.

---

1) Bezüglich der Fibrome betont Lubarsch, daß bei ihnen der Gedanke einer entzündlichen oder traumatischen Entstehungb esonders naheliegt, weil sie in der Struktur häufig Aehnlichkeit mit Narbengewebe zeigen und unter solchen Umständen auftreten, wo Entzündung Einfluß gehabt haben kann. (Vgl. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathol. usw. II. Abteilung. 1895. S. 306.) Im übrigen ist hervorzuheben, daß man, z. B. im Magen, gelegentlich alle Uebergänge von chronischer Gastritis zu Adenomen und Karzinomen findet. — Virchow bekundet, daß keine scharfen Grenzen zwischen Gliomen, Gliosarkomen und entzündlichen Neubildungen bestehen. (Vgl. die krankhaften Geschwülste 1864—1865, Bd. II, S. 159 u. 182.)

2) Bei der häufigen Kombination von primärem Leberkarzinom und Cirrhose liegt offenbar eine Beziehung vor; ein zufälliges Zusammentreffen ist nicht zu vermuten, denn die häufigen sekundären Leberkarzinome sind selten mit Cirrhose kombiniert. Das primäre Leberkarzinom ist oft mit Cirrhose kombiniert. [Vgl. Lubarsch-Ostertag, Bd. 3. 1896. S. 335 (Paltauf).]

3) Die Xanthome und Xanthosarkome können sowohl aus Störungen des Cholesterinstoffwechsels wie aus Störungen des Kohlehydratstoffwechsels resultieren. Das Xanthoma glycosuricum schwindet nach Heilung oder Unterdrückung des Diabetes.

4) Bei niederen Tieren, wie Rädertieren, Krebsen, Insekten, geben aus der parthenogenetischen Entwickelungserregung der Geschlechtszellen lebende Organismen hervor.

5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. 1895.

2) Die Pigmentproduktion der Coccidien des Kaninchens.
3) Die Aetiologie und Biologie der Verruca vulgaris des Menschen.
4) Die Vitalität der Tumorzellen.

Fig. 1. Das Gesichtsfeld zeigt eine Mohrrübenscheibe, die mit einer Agarkultur des Bacillus tumefaciens geimpft wurde. Vergr. 1:2.

Die durch die Impfung hervorgerufenen Tumoren sind, ebenso wie das parenchymatische Gewebe, von dem sie ihren Ursprung nehmen, zwischen den Gefäßbündeln zirkulär angeordnet. Es ist ersichtlich, daß vorzugsweise die an die Markschicht grenzenden Zellen mit Tumorbildung reagieren. Smith[1]) behauptete nun, daß die durch den Bacillus tumefaciens hervorgerufenen pflanzlichen Tumoren, ebenso wie die Tumoren des Menschen und der Tiere, metastasieren können. Demgegenüber ist zu bemerken, daß der pflanzliche Organismus keine Zirkulation besitzt, und daß der auf- und absteigende Saftstrom durch kompakte Zellstränge geleitet wird. Eine Metastasierung pflanzlicher Tumoren ist deshalb aus anatomischen Gründen unmöglich. Da die Zellen, die der Leitung des Saftstromes dienen, frei von Plasma sind, so haben



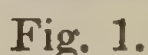


Fig. 1.

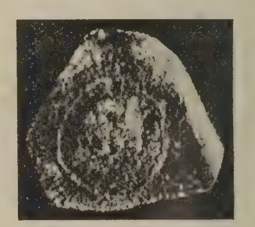


Fig. 2.

sie keine Proliferationsfähigkeit; sie können also auch die „Tumorstrangs“ nicht bilden, die nach den Angaben von Smith die Verbindung zwischen dem Primärtumor und seinen Metastasen bedingen sollen. Der Pflanzenpathologe W. Magnus[2]) bekundet ausdrücklich, daß er bei seinen vielen Versuchen, die den Pflanzentumor (Smith) betrafen, nichts gesehen hat, was auf die Existenz von „Tumorstrangs“ hinweist, und daß der von Smith gegebene Vergleich mit dem menschlichen Krebs hinfällig ist.

In der Folge behauptete nun Blumenthal[3]), daß sogar auf Mohrrübenscheiben, die mit dem Bacillus tumefaciens geimpft sind, metastatische Tumoren auftreten. Die nächsten Abbildungen lehren, durch welche Wahrnehmungen er getäuscht wurde.

Fig. 2. Das Gesichtsfeld zeigt die nicht geimpfte Fläche der Mohrrübenscheibe, deren geimpfte Fläche in Fig. 1 dargestellt ist. Vergr. 1:2.

Man erkennt, daß sich während der 3-wöchigen Kultivierung eine zirkuläre Wucherung auf der nicht geimpften Fläche der Mohrrübenscheibe entwickelt hat. Derartige Gewebsproliferationen dürfen nicht als Metastasen gedeutet werden, da wir dieselben auch auf kultivierten Mohrrübenscheiben beobachten, die nicht geimpft wurden. Magnus[4]) nennt

1) Crown-gall of plants: its cause and remedy. Washington 1911.
2) Sitzungsber. Gesellsch. Naturf. Freunde. Berlin 1915. S. 274.
3) Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16. 1917. S. 55.
4) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 80. 1915. S. 129.

sie daher Calluswucherungen. Je älter die Mohrrübe, desto geringer ist die Fähigkeit ihres Gewebes, Calluswucherungen zu produzieren.

Fig. 3. Eine nicht geimpfte Mohrrübenscheibe, die während 3 Wochen kultiviert wurde. Vergr. 1:2.

Die Markschicht der Mohrrübe ist von einer sehr bedeutenden Geschwulstwucherung umgeben, die, wie ein serpiginöses Infiltrat, sich über dem Muttergewebe erhebt. Die Regelmäßigkeit, mit der diese Calluswucherungen diejenigen Schichten des pflanzlichen Gewebes betreffen, die erfahrungsgemäß auch auf die Infektion des Bacillus tumefaciens hauptsächlich reagieren, legt die Vermutung nahe, daß die in Fig. 2 und Fig. 3 dargestellten Wucherungen, die sogenannten Calluswucherungen, durch Mikroorganismen hervorgerufen werden, die sich spontan auf Mohrrübenscheiben ansiedeln. In der Tat konnte ich regelmäßig in Ausstrichpräparaten dieser Calluswucherungen grampositive Bazillen und grampositive Kokken nachweisen.

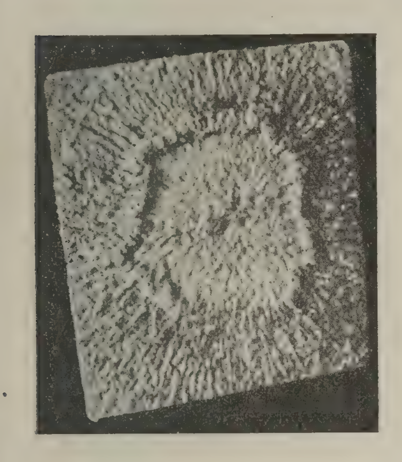


Fig. 3.

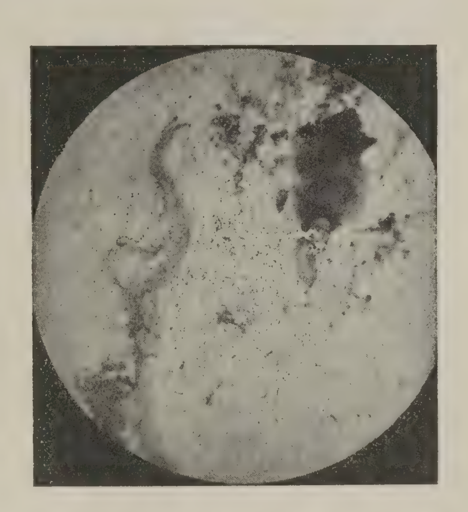


Fig. 4.

Fig. 4. Ausstrichpräparat von der in Fig. 3 dargestellten Calluswucherung. Färbung nach Gram. Vergr. 1:1000.

Das Gesichtsfeld zeigt neben histologischen Elementen zahlreiche Bazillen und Kokken, die grampositiv reagierten; sie haben sich spontan auf der Mohrrübenscheibe angesiedelt.

Fig. 5. Schnittpräparat einer Calluswucherung. Färbung nach Gram. Vergr. 1:1000.

Die Kokken und Bazillen, die während der Kultivierung der Mohrrübenscheibe sich in ihrem Gewebe angesiedelt haben, sind intrazellulär gelagert. Da Blumenthal eine entsprechende Abbildung nicht veröffentlicht hat, so nehme ich an, daß er auf Grund derartiger Befunde irrtümlich behauptet[1]), er habe mit Subtilis-Bazillen und Kokken, die er als Verunreinigungen von Kulturen des Bacillus tumefaciens fand, pflanzliche Tumoren auf Mohrrübenscheiben hervorgerufen. Bei den betreffenden Tumoren handelte es sich ebenso, wie bei den in Fig. 2 und

1) Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 16. 1917. S. 54 ff.

Fig. 3 dargestellten Präparaten, um Caliuswucherungen, die unabhängig von der Impfung auftraten. Daher beobachtete Blumenthal die Wucherungen gelegentlich nicht auf der geimpften, sondern auf der nicht geimpften Fläche der Mohrrübenscheiben. Im übrigen zeigt das Präparat Fig. 5 die in der Botanik als Zelltüpfel bezeichneten Teile der Zellwand. An den betreffenden Stellen ist die Zellwand in ihrer Kontinuität unterbrochen, so daß hier benachbarte Zellen durch Plasmastränge kommunizieren können. Ich nehme darauf Bezug, weil Smith vermutet, daß der Bacillus tumefaciens von Zelle zu Zelle wandert.

Fig. 6. Das Gesichtsfeld zeigt den Querschnitt einer nicht geimpften, normalen Mohrrübenscheibe. Vergr. 1:2.

Man unterscheidet auf dem Querschnitt die Pars medullaris, die Pars corticalis, die radiär gerichteten Markstrahlen und die konzentrischen Ringe, die den zirkulär angeordneten Gefäßbündeln entsprechen. In



Fig. 5.



Fig. 6.

den Intervallen der konzentrischen Ringe liegt das parenchymatische Gewebe. Wie bereits erwähnt, sind diejenigen Schichten des letzteren, die an die Pars medullaris grenzen, am stärksten disponiert, Tumoren hervorzubringen. Die betreffenden Zellen des parenchymatischen Gewebes sind zart und reich an Reservestoffen, d. h. an Eiweißkörpern, Fetten und Kohlehydraten; es ist daher verständlich, daß sie besonders geeignet sind, gegen formative Reize mit Zellenproliferation zu reagieren, und daß sie parasitischen Mikroorganismen günstige Existenzbedingungen bieten.

Von der Pflanzenpathologie komme ich zu der Veterinärpathologie. In früheren Veröffentlichungen (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 75. 1914 und Bd. 77. 1915) konnte ich nachweisen, daß die Coccidien unter geeigneten Bedingungen, ähnlich wie Epithelien, sich in Reihen anordnen und gegenseitig abplatten, daß sie vermöge ihrer Stoffwechselprodukte infiltrierend wachsen und eine Stromareaktion des periportalen Bindegewebes der Leber hervorrufen. Wie ich an der Hand der folgenden

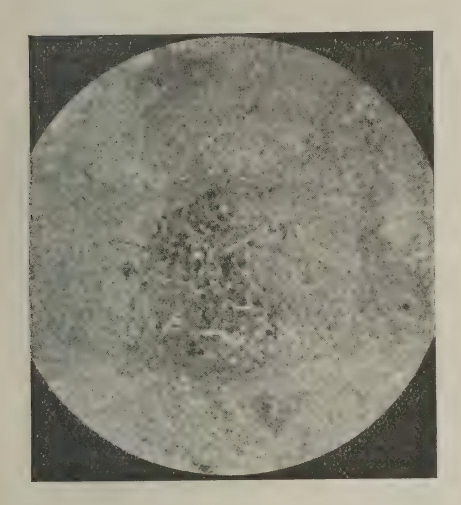
Abbildungen darlegen möchte, besitzen die Coccidien auch die Fähigkeit der Pigmentproduktion.

Fig. 7. Schnittpräparat einer Coccidienleber des Kaninchens. Gieson-Färbung. Vergr. 1:40.

Das Gesichtsfeld zeigt einen großen Coccidienherd, der hauptsächlich aus schwarz pigmentierten Coccidien zusammengesetzt ist. An der Peripherie einzelne isolierte Pigmentcoccidien,

Fig. 8. Dasselbe Präparat in starker Vergrößerung, 1:400.

Man erkennt an denjenigen Coccidien, die den Prozeß der Pigmentierung in den ersten Phasen zeigen, daß er peripher beginnt und zentripetal fortschreitet, bis die Coccidien von einer schwarzen Pigmentdecke umhüllt sind. Pigmentproduktion der Protozoen hat als erster R. Hert-



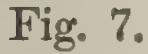


Fig. 7.

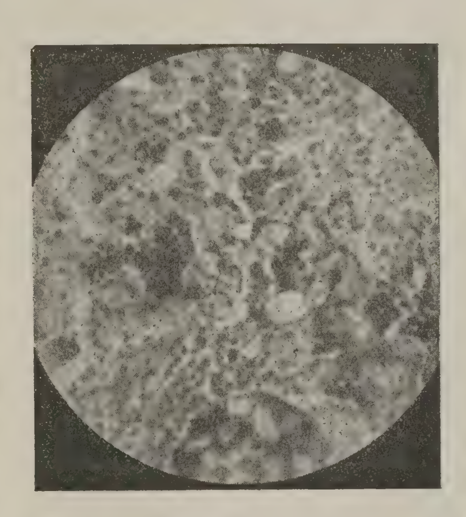


Fig 8.

wig[1]) beschrieben. Er beobachtete bei Actinosphaerium, daß Nuklearsubstanzen, die vom Kern in das Protoplasma ausgestoßen werden, sich daselbst in Pigment verwandeln. Demnächst bekundete Rößle[2]), daß bei Melanosarkomen die Pigmentierung in derselben Weise geschieht. Wenngleich die Coccidien irgendwelche Beziehungen zwischen Kern und Pigment nicht erkennen lassen, so resultiert dennoch auch bei ihnen das Pigment aus einem metabolischen Vorgang; es entstammt nicht dem Blute, denn die Leber war frei von Extravasaten. Die Pigmentproduktion der Coccidien stellt einen seltenen Prozeß dar; sie ist in der einschlägigen Literatur nicht erwähnt und in meinen Präparaten nur einmal gefunden worden. Die Erscheinungen, welche die Pigmentcoccidien darbieten, können zugunsten derjenigen Autoren verwertet werden, die die Pigmentzellen der Metazoen nicht als Pigmentsammler, sondern als Pigmentproduzenten betrachten. Da ich bei nächster Gelegenheit alle Feststellungen, welche die Coccidien betreffen, zusammenfassend darstellen möchte, so

1) Festschr. f. Haeckel. 1904.
2) Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 2. 1904.

kann ich mich in dem Rahmen der vorliegenden Mitteilung auf diese Bemerkungen beschränken.

Von der Veterinärpathologie komme ich zu der Humanpathologie.

Fig. 9. Schnittpräparat einer Verruca vulgaris des Menschen. Gieson-Färbung. Vergr. 1:40.

Man erkennt im Uebersichtsbild, daß die Verruca vulgaris durch eine Epithelmasse dargestellt wird, die fast völlig verhornt ist. Die Verruca vulgaris stellt eine epitheliale Neubildung im strengsten Sinne des Wortes dar, weil ihr epitheliales Gewebe keine Stützsubstanzen besitzt und weder Blutgefäße noch Lymphgefäße enthält. Im Bereiche der Verruca vulgaris erscheinen die Papillen der Cutis hypertrophisch; ihre Zahl ist erheblich verringert, weil durch den Druck der verhornten Epithelmassen die weniger widerstandsfähigen Papillen der Cutis zur

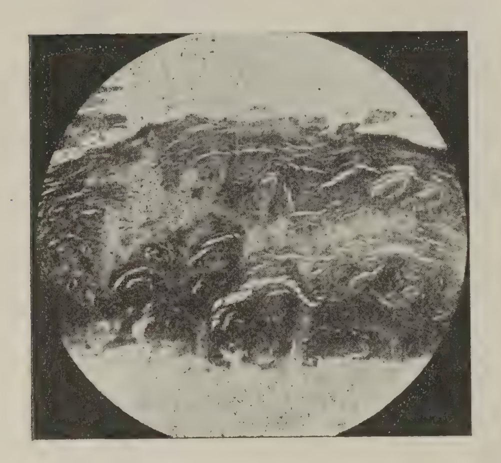


Fig. 9.



Fig. 10.

Fläche ausgeglichen werden. Solange die epidermidale Decke des Papillarkörpers ihre Kontinuität bewahrt, besitzt die Verruca vulgaris eine regelmäßige, nicht zerklüftete Oberfläche.

Zum Vergleich mögen die folgenden Abbildungen dienen:

Fig. 10. Schnittpräparat normaler Haut. Gieson-Färbung. Vergr. 1:40.

Die Cutispapillen sind schlanker, höher und zahlreicher als im Bereiche der Verruca vulgaris. Das Stratum corneum bedeckt in Gestalt eines schmalen Saumes die tieferen Schichten der Epidermis: das Stratum lucidum, Stratum granulosum und Stratum germinativum.

Fig. 11. Dasselbe Präparat in starker Vergrößerung, 1:400.

Die Epithelzapfen des Stratum germinativum sind tief in der Pars papillaris der Cutis verankert. Das Stratum germinativum ist verhältnismäßig breit; die besonderen Charaktere des Stratum granulosum und Stratum lucidum, die den Uebergang zum Stratum corneum vermitteln, sind im gefärbten Präparat nicht kenntlich.

Ich kehre nun zu der Verruca vulgaris zurück.

Fig. 12. Schnittpräparat einer Verruca vulgaris. Gieson-Färbung. Vergr. 1:200.

Die Epithelien der Verruca vulgaris dringen niemals tief in die interpapillären Schichten der Cutis, sie bilden daher zwischen den Papillen

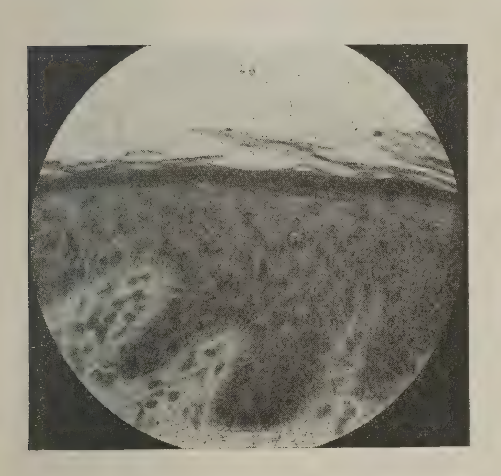


Fig. 11.

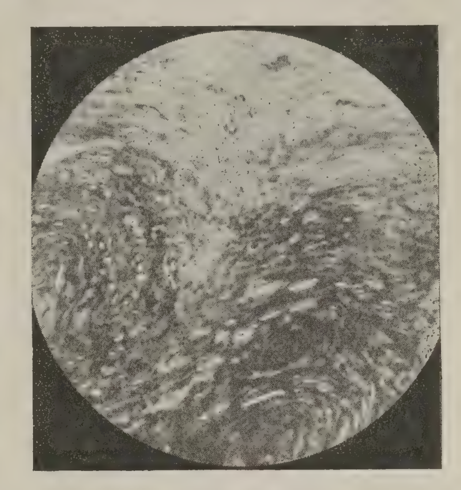


Fig. 12.

einen kurzen, spitzen Keil. Hat die Verruca vulgaris den Zustand der Reife überschritten, so ruht die Zellproliferation des Stratum germinativum, während die Verhornung der Epithelien fortschreitet. In Fig. 12 erscheinen die Zellen des Stratum germinativum nur noch in spärlichen Resten; sie sind klein und liegen dicht aneinander gedrängt an der Cutisgrenze. Im übrigen besitzt die Verruca vulgaris, infolge der fortgeschrittenen Verhornung der Epidermis, lediglich ein Stratum corneum.

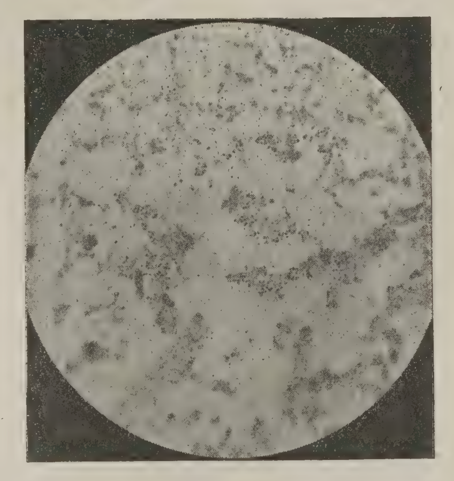


Fig. 13.

Seit den positiven Uebertragungsversuchen von Lanz[1]) und Jadassohn[2]) ist die parasitäre Aetiologie der Verruca vulgaris allgemein anerkannt. Lubarsch hebt ausdrücklich hervor, daß die Uebertragungsversuche der genannten Autoren infolge der beobachteten Inkubationszeiten, sie betrugen $1\frac{1}{2}$—8 Monate, als Transplantation mit Infektion gedeutet werden müssen. Den Erreger der Verruca vulgaris habe ich in Ausstrichpräparaten nachzuweisen unternommen, die von dem Tumorgewebe gewonnen wurden.

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1899. S. 313.
2) Verhandl. des V. deutschen Dermatologenkongr.

Fig. 13. Ausstrichpräparat einer Verruca vulgaris. Färbung mit Karbolfuchsin. Vergr. 1:1000.

Neben histologischen Elementen erkennt man Kokken, die kurze Ketten bilden. Diese Streptokokken konnte ich in der Verruca vulgaris regelmäßig nachweisen, gelegentlich in großen Mengen und in Reinkultur, wie Fig. 13 lehrt; in Schnittpräparaten habe ich sie von histologischen Zellderivaten niemals unterscheiden können. Die Streptokokken der Verruca vulgaris durchdringen das Berkefeld-Filter; sie können daher in dem Sediment des Berkefeld-Filtrates nachgewiesen werden, das man von dem Tumorbrei der Verruca vulgaris gewinnt. In diesem Zusammenhange ist hervorzuheben, daß Ceuffo[1]) und Serra[2]) mit dem Berkefeld-Filtrat der Verruca vulgaris experimentell Warzen hervorgerufen haben. Da Streptokokken auch als Erreger des Molluscum contagiosum und des Condyloma acuminatum in Betracht kommen, wie ich bei früherer Gelegenheit erörtert habe (vgl. XX. Mitteilung), so dürften die genannten Tumoren eine gemeinsame Aetiologie besitzen. Diese Auffassung wird durch klinische Erfahrungen bestätigt. Zum Beispiel schildert A. Neißer[3]) die mannigfachen Analogien, die zwischen der Verruca vulgaris und dem Molluscum contagiosum bestehen. Thibièrge[4]) fand bei 25 Proz. seiner Patienten, die an Kondyloma acuminatum litten, gleichzeitig Verrucae vulgares. Und Jadassohn[5]) bekundet, daß seine klinischen Erfahrungen und seine Uebertragungsversuche die Analogien der Verruca vulgaris und des Molluscum contagiosum bestätigen. Bei beiden Tumoren wird eine lange Inkubationszeit beobachtet ($1^1/_2$—8 Monate); bei beiden Tumoren scheint der Erfolg des Uebertragungsversuches von der Virulenz des Materiales abhängig zu sein; beide Tumoren lokalisieren sich an Kratzstrichen; beide Tumoren können plötzlich generalisierte Ausbreitung zeigen. Im übrigen ist hervorzuheben, daß die Streptokokken der Verruca vulgaris, ebenso wie diejenigen des Molluscum contagiosum und diejenigen des Condyloma acuminatum auf keinem Nährboden wachsen.

Ich kehre nun zum Ausgangspunkte meiner Untersuchungen zurück; derselbe datiert aus dem Jahre 1904[6]). Bei dem Studium morphologischer Erscheinungen, welche die Bakterienkolonien auf der Höhe ihrer Entwickelung darbieten (vergl. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 47; ebenda 1901. No. 50; Deutsch. med. Wochenschr. 1903. No. 14; Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 10), hatte ich die Vorstellung gewonnen, daß die Primärtumoren und ihre Metastasen Kolonien von Metazoenzellen darstellen, die, ebenso wie Bakterienkolonien, unizentrisch wachsen. Ich wünschte nun, zu erfahren, wie sich Tumorzellen verhalten, wenn sie, ebenso wie Bakterien, in Agar kultiviert werden. In meiner ersten Mitteilung über die Tumoren (Deutsch. med. Wochenschr. 1904. No. 14) konnte ich hervorheben, daß Tumorzellen, die 2 Monate in Agar kultiviert wurden, noch deutliche Mitosen zeigen, wenn man die Eintrocknung

1) Giorn. ital. d. mal. ven. et c. 1907.
2) Ebenda. 1908.
3) Vierteljahresschr. f. Dermatologie usw. 1888. Bd. 15. S. 575 ff.
4) Annal. de dermatol. 1906. p. 893.
5) Verhandl. des V. deutsch. Dermatologenkongr.
6) Deutsch. med. Wochenschr. 1904. No. 14.

des Nährbodens verhindert. Später hat Carrel[1]) die Vitalität der Metazoenzellen nach ähnlichen Gesichtspunkten geprüft. Er konstatierte,

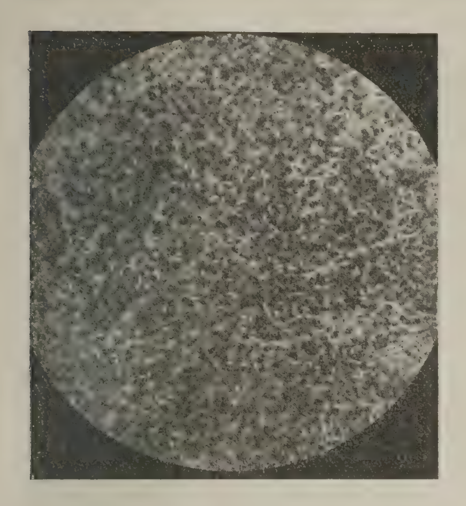


Fig. 14.



Fig. 15.

daß Metazoenzellen, die auf Plasmanährböden kultiviert werden, sich in vitro so erheblich vermehren können, daß sie den Nährboden völlig



Fig. 16.



Fig. 17.

überwuchern. Epithelzellen zeigten sich in Carrels Experimenten bis zum 20. Tage, Bindegewebszellen[2]) bis zum 60. Tage vermehrungsfähig. Bei meinen Versuchen wurden umfängliche Tumorstücke in geschmolzenes Agar implantiert, und dasselbe nach der Erstarrung mit einer hohen

1) Journ. of exper. Med. 1910/1911.

2) Die größere Vitalität der Bindegewebszellen kommt auch bei der Spontanheilung der Impfkarzinome zur Geltung. Wie ich in meiner VIII. Mitteilung (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 49. 1909. S. 91) dargelegt habe, kann die Spontanheilung der Impfkarzinome dadurch erfolgen, daß ihre Parenchymzellen durch Nekrobiose zugrunde gehen und durch gewucherte Stromateile ersetzt werden, so daß ein Fibrom restiert.

Bouillonschicht bedeckt, welche die Eintrocknung des Nährbodens verhinderte. Ich konstatierte, daß Tumorzellen bis zum 6. Monat der Kultivierung noch deutliche Mitosen zeigen, daß sie also bis zu diesem Zeitpunkt in vitro vermehrungsfähig bleiben.

Fig. 14. Carcinoma ovarii; 2 Wochen in Agar kultiviert. Das Tumorgewebe ist vollständig konserviert. Zahlreiche Mitosen.

Fig. 15. Kystoma ovarii; 1 Monat in Agar kultiviert. Das Tumorgewebe ist vollständig konserviert. Zahlreiche Mitosen.

Fig. 16. Myoma uteri; 2 Monate in Agar kultiviert. Das Tumorgewebe ist vollständig konserviert. In den Gefäßendothelien Mitosen.

Fig. 17. Fibroma ovarii; 3 Monate in Agar kultiviert. Das Tumorgewebe enthält einzelne Nekrosen. Keine Mitosen.

Fig. 18. Karzinommetastase des Cavum Douglasii; 6 Monate in Agar kultiviert. Das Tumorgewebe ist vollständig konserviert. In Parenchym- und Stromazellen Mitosen.

Fig. 19. Carcinoma ovarii; 8 Monate in Agar kultiviert. Auf weiten Strecken des Tumorgewebes sind die Zellen durch Nekrobiose zerstört. Mitosen wurden nicht nachgewiesen.

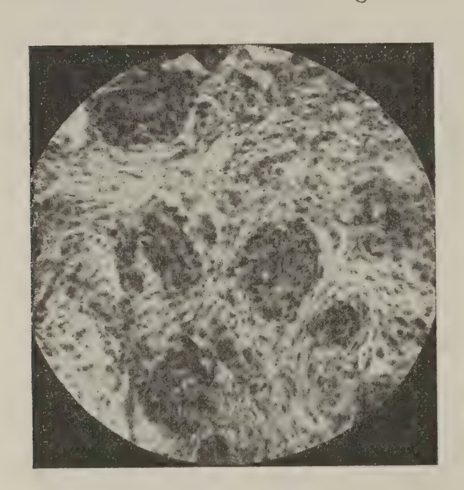


Fig. 18.

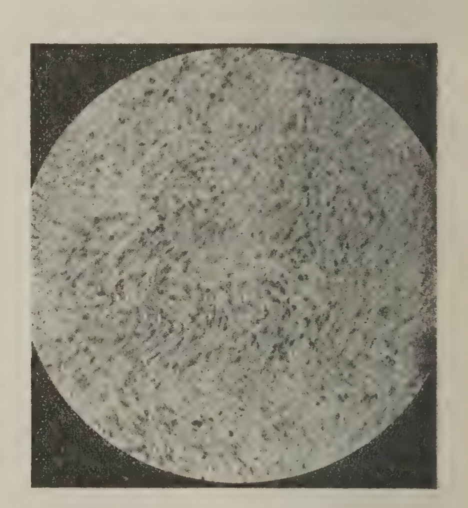


Fig. 19.

Die Präparate Fig. 14—19 sind in Formol fixiert und nach Gieson gefärbt. Vergrößerung 1 : 200. Die Tumorstücke, denen sie entstammen, wurden je 24 Stunden, abwechselnd bei Brut- und Zimmertemperatur, in Agar kultiviert. Erfolgte die Kultivierung ausschließlich bei Bruttemperatur, dann entwickelten sich gelegentlich so gewaltige Gärungserscheinungen, daß der Nährboden völlig zersprengt wurde.

Meine Versuche lehren, daß Tumorzellen, die in Agar kultiviert[1]) transportiert oder längere Zeit, wenn auch im Eisschrank, aufbewahrt werden, ist der Befund unvergleichlich seltener positiv; es erliegt der

1) Fr. Kraus (Arch. f. experiment. Pathol. Bd. 22. 1887) kultivierte normale Organe von Kaninchen in sterilen Gläsern oder in Bouillon, bzw. defibriniertem Kaninchenblut. Die Versuchsdauer betrug 2—4 Wochen. Regelmäßig erfolgte innerhalb dieser Zeit in den kultivierten Organteilen Kernschwund.
In den Parenchymzellen der Leber erreichte der Kernschwund seine Vollendung nach 50 Std.
„ „ Speicheldrüsen „ „ „ fast „ „ „ 24 „
„ „ Nieren „ „ „ „ „ „ 14 Tag.
„ „ Muskelfasern „ „ „ „ „ „ 14 „
Vgl. auch H. Wolff, Arch. f. klin. Chir. 1899. Bd. 59.

wurden, mindestens 6 Monate ihre Vitalität bewahren, denn sie zeigen zu dieser Zeit noch Mitosen. Sie besitzen demnach eine Autonomie, die an diejenige der Protozoen und Bakterien erinnert. Ihren prägnantesten Ausdruck findet die Autonomie der Tumorzellen bei dem Prozeß der Metastasierung, da für die Entwickelung metastatischer Tumoren die Anwesenheit der primären Tumorerreger, mögen sie belebt oder unbelebt sein, nicht erforderlich ist, wie ich in meiner XIX. und XX. Mitteilung dargelegt habe.

Virchow bekundet in seinem Geschwulstwerk (Bd. 1. 1863. S. 3): „Wollte man auch jemand auf das Blut pressen, daß er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, daß man irgendeinen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können.“ Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich den Begriff „Tumor“ definieren, wie folgt: Tumor ist jede Anschwellung, die durch parthenogenetische Entwickelungserregung fixer Gewebselemente hervorgerufen wird.

Die Ursachen der Tumoren sind:

1) Stoffwechselprodukte von Parasiten. [Helminthen, Milben, Tuberkelbazillen, Syphilisspirochäten und andere Mikroorganismen, die chronische Entzündungen erregen.]

2) Präformierte Gifte. [Anilin, Paraffin, Teer, Arsenik, Nikotin[1]) und andere präformierte Gifte, die chronische Entzündungen erregen.]

3) Photochemische, thermochemische und traumatische[2]) Schädlichkeiten.

4) Stoffwechselprodukte des Tumorträgers.

Die Gutartigkeit oder Bösartigkeit eines Tumors ist abhängig von der Disposition[3]) des Tumorträgers und von der Disposition der Tumormutterzelle. Daher beobachten wir, daß gelegentlich aus gutartigen Tumoren bösartige hervorgehen, und daß dasselbe Agens nebeneinander gutartige und bösartige Tumoren veranlassen kann. Zum Beispiel verursachen die Sonnenstrahlen bei Menschen, die an Xeroderma pigmentosum leiden, außer chronischen Entzündungen: Karzinome, melanotische Sarkome, Riesenzellensarkome, Spindelzellensarkome, Rundzellensarkome, Peritheliome, gutartige Papillome, Angiome und Angiomyxome. Die Ursachen der Tumoren können exogenen und endogenen Ursprung haben, sie können belebter und unbelebter Natur sein. Der biologische Vorgang, welcher der Tumorgenese zugrunde liegt, ist immer derselbe:

Parthenogenetische Entwickelungserregung fixer Gewebselemente.

---

1) Das Nikotin wirkt nicht nur auf die Schleimhaut des Mundes, des Rachens und des Kehlkopfes, sondern nach der Resorption auch auf andere Organe, wie zum Beispiel die Nikotin-Amblyopie und die Nikotin-Myocarditis lehren. Kliniker behaupten, daß Tabakraucher verhältnismäßig oft an Karzinomen des Oesophagus und des Magendarmkanals leiden. Infolgedessen verbot Billroth den Karzinomkranken und den Karzinomoperierten das Rauchen.

2) Die Kasuistik der primären Gallenblasenkarzinome zeigt, welche große Bedeutung mechanische Reize für die Tumorätiologie besitzen. Zum Beispiel konstatierte Siegert, daß fast in allen Fällen von primärem Gallenblasenkarzinom Cholelithiasis vorliegt (vgl. Virchows Arch. Bd. 132. 1893. S. 353). Die Erfahrung lehrt, daß für die Aetiologie der Karzinome chronische Traumen, für diejenige der Sarkome akute Traumen in Betracht kommen.

3) Da immer nur ein geringer Prozentsatz der Individuen, die den gleichen äußeren Reizen ausgesetzt sind, einen Tumor erwirbt, so ist die Auffassung begründet, daß die Tumorkrankheiten auf einer besonderen Disposition beruhen. (G. C.)

Zur Kenntnis des Hühnertyphus.

Aus dem Pathol.-anatom. Institut der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Anton Ghon).]

Von Dr. **Erik Johannes Kraus**, Assistenten am Institut.

Mit 1 Tafel.

Im Sommer vergangenen Jahres wurden dem Institut einige Hühner zur Untersuchung übergeben, die im Hühnerhof eines hiesigen Großhändlers an einer rapid verlaufenden Seuche unbekannter Art erkrankt, bzw. zugrunde gegangen waren. Die Seuche brach im Juli unter dem rund 50 Tiere zählenden Hühnerbestand aus und tötete davon in $2^1/_2$ Monaten ungefähr 80 Proz. Die Krankheit äußerte sich, nach Aussagen des Besitzers, vornehmlich darin, daß die Tiere bei gesteigertem Durst plötzlich aufhörten zu fressen, auffallend ruhig wurden, matt und schläfrig dahockten und in den meisten Fällen umstanden, indem sie ganz unvermittelt nach einer Seite umfielen. Die häufigen Darmentleerungen waren angeblich kalkweiß und von einem intensiv grünen Streifen durchzogen. Nach Aussagen des Besitzers dauerte die Erkrankung 1—4 Tage; innerhalb dieser Zeit trat bei den meisten Fällen der Tod ein, während bei den überlebenden Tieren nach dieser Zeit eine langsam fortschreitende Rekonvaleszenz einsetzte. Erst nach einigen Wochen glichen die Tiere normalen Hühnern. Von der Seuche wurden befallen Hühner beiderlei Geschlechtes und verschiedener Altersstufen.

Da sich in Ausstrichpräparaten von verschiedenen parenchymatösen Organen mehr oder minder reichlich ein gramnegatives und, wie es sich später zeigte, unbewegliches Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden, vielfach mit ziemlich deutlicher Polfärbung, nachweisen ließ, war die Vermutung naheliegend, daß es sich um Hühnercholera handle, wenngleich der Gehalt der Organe an Bakterien für Hühnercholera etwas zu gering schien, und ich vor allem in einigen mit Loefflers Methylenblau gefärbten Blutausstrichen keine Erreger finden konnte. Diese Diagnose mußte daher fallen gelassen werden.

Weiße Ruhr, eine durch das Bacterium pullorum erzeugte, von Morse, Rettger u. a. genauer studierte Hühnerseuche, war von vornherein auszuschließen, da diese Erkrankung lediglich ganz junge Küchlein, und zwar höchstwahrscheinlich nur bis zum 4. Lebenstag, befällt und älteres Geflügel überhaupt nicht infiziert wird.

Ferner war an die durch Bacterium gallinarum (E. Klein) erzeugte Hühnerenteritis zu denken. Ende der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts beschrieb E. Klein eine epidemische Krankheit der Hühner, die in einer Hühnerfarm in Kent ausgebrochen war und rund 400 Tiere getötet hatte. Die Hühner erkrankten an Diarrhöe mit gelblich grünen, flüssigen Entleerungen, wurden auffallend ruhig; der Tod erfolgte am 2. Tage ohne Somnolenz. Bei der Sektion fand sich Degeneration der Leber, ein großer, weicher Milztumor (die Milz war 2—3-fach vergrößert), Injektion der Darmschleimhaut und der Darmserosa und im Blinddarm viel Schleim. Die im Blut nachgewiesenen unbeweglichen Bakterien mit abgerundeten Enden waren im Vergleich zur Hühnercholera bedeutend spärlicher. Die Stäbchen waren auch entschieden länger und dicker, zeigten aber an den kurzen Exemplaren, analog dem Bacterium avisepticum (Perroncito), ausgesprochene Polfärbung. In der Milz waren die Bakterien reichlicher als im Blut. Aus einem Blutstropfen wurden immerhin 50—200 Keime gezüchtet.

Endlich mußte an Hühnertyphus gedacht werden, eine Hühnerseuche, die zuerst von Moore unter dem Namen „infektiöse Hühnerleukämie" beschrieben wurde, als deren Ursache Moore ein spezifisches Bakterium ermittelt und Bacterium sanguinarium genannt hat. Es handelt sich hierbei, nach Moore, um ein gramnegatives, unbewegliches Stäbchen mit zugespitzten oder abgerundeten Enden, das bei dieser Erkrankung, die vielfach mit Hühnercholera verwechselt wird, im Gewebe nicht selten in Haufen beieinander, gewöhnlich aber paarweise miteinander verbunden anzutreffen ist. Es bildet ziemlich üppige, weiße Kolonien, zeigt in Gelatine und Bouillon schwaches Wachstum, auf Kartoffeln einen graugelblichen Rasen und ist für Hühner, Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse hochpathogen. Spontan erkrankten vorwiegend Hühner, und zwar besonders ältere Tiere, die für die Erkrankung empfänglicher sind als Küchlein. Neben der von Moore als Leukämie gedeuteten Blutveränderung findet sich eine beträchtliche Vergrößerung der Leber. Später haben Ellermann und Bang nachgewiesen, daß es sich bei der von Moore beschriebenen Seuche um keine infektiöse Leukämie handelt, sondern daß bei der durch Bacterium sanguinarium Moore erregten Erkrankung bloß eine starke Hyperleukozytose besteht. Von Th. Smith wurde das Bakterium bei derselben (auch fowl typhoid genannten) akuten Hühnerseuche gezüchtet und von ihm sowie Ten Broek für anscheinend identisch gehalten mit dem von Pfeiler und Rhese beschriebenen Bacterium typhi gallinarum alcalifaciens. Nach Th. Smith und Ten Broek zeigte das Bakterium weitgehende Uebereinstimmung mit dem menschlichen Typhusbakterium, von dem es sich bloß durch seine Unbeweglichkeit unterscheiden soll. Auch serologisch ist eine Differenzierung weder durch Agglutination noch durch Komplementbindung möglich. Nach Smith sollen Hühnertyphusbakterien wenig virulent sein für die gewöhnlichen Versuchstiere. Dem Bacterium pullorum, dem Erreger der weißen Ruhr der Puten, soll das Bakterium sehr nahestehen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf 4, dem Institute eingeschickte Hühner sowie einige Tierexperimente, die mit dem Erreger angestellt wurden. Trotz der zahlreichen Opfer, die die Epidemie unter den Hühnern kostete, ist unser Material ziemlich gering geblieben, da wir von der Seuche leider zu spät verständigt wurden; das erste Tier wurde zu einer Zeit eingesandt, da die Seuche bereits im Abklingen war. Da nur bei einem Falle die histologische Untersuchung einiger Organe vorgenommen wurde und inzwischen die Seuche erloschen war, mußten weitere histologische Untersuchungen an eigens infizierten Laboratoriumstieren vorgenommen werden.

Wir lassen hier vorerst die Befunde dreier dem Institut eingeschickter Hühner folgen:

Huhn I wurde tot dem Institut zugesandt und am selben Tage seziert. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Schleimig-hämorrhagische Enteritis des Dünndarmes, weiche Milz, trübe Schwellung der Leber. — Ausstrichpräparate von Leber und Milz, gefärbt nach Gram und mit Loefflers Methylenblau, ergaben so gut wie in jedem Gesichtsfeld bei Oelimmersion 1 bis mehrere gramnegative, plumpe Kurzstäbchen, die meist mehr oder minder deutliche Polfärbung im Methylenblaupräparat zeigten, durchschnittlich 1,8 bis 3 μ maßen und oft in kleinen, seltener in größeren Häufchen zusammengeballt lagen. — Vom Parenchymbrei der Leber und Milz angelegte Strichkulturen auf Drigalski-Platten ergaben sehr reichlich und in Reinkultur ein Bakterium, dessen wichtigste biologische, kulturelle und serologische Eigenschaften im folgenden eingehend behandelt werden sollen. Das gleiche Bakterium wurde in ziemlich reichlicher Menge neben Lackmusmilchzuckeragar rötenden Kolonien (anscheinend Bacterium coli) aus dem Dünndarm gezüchtet, wobei ungefähr $^3/_4$ der Platte recht reichlich von dem erstgenannten Keim bewachsen waren.

Huhn II wurde krank dem Institute eingesandt und bot das typische, im folgenden noch ausführlich zu beschreibende Krankheitsbild. Aus

dem strömenden Blute des kranken Tieres gelang es nicht, selbst nach Anreicherung in Bouillon, den Erreger zu züchten. — Die Sektion des nach einigen Stunden verendeten Tieres ergab einen schleimigen Katarrh des Duodenums, eine weiche Milz, Schwellung der Leber sowie ein graugelbliches, überhanfkorngroßes, wenig scharfes Infiltrat in der rechten Lunge (Lobulärpneumonie?). In Ausstrichpräparaten von Leber, Milz und Lunge waren die Erreger ziemlich reichlich nachweibar.

Huhn III wurde ca. 1 Tag vor dem Exitus in krankem Zustand zur Untersuchung eingeschickt. Aus dem strömenden Blute gelang es direkt, ohne Anreicherung, das Bakterium auf Agar in Reinkultur zu züchten, wenngleich nur in geringer Menge. Aus der Leber gelang die Züchtung des Bakteriums in unvergleichlich höherem Maße.

Bakteriologische Untersuchung.

Die bakteriologische Untersuchung des Stäbchens, und zwar mehrerer, aus verschiedenen Organen verschiedener Tiere gezüchteter Stämme, ergab folgendes:

Morphologie: In einer 24-stündigen Agarkultur erscheint das Bakterium als ein kurzes, plumpes, an den Enden abgerundetes Stäbchen, das in der Kultur Polfärbung nicht zeigt. Die Länge der einzelnen Individuen schwankt außerordentlich. Neben ganz kurzen, ovoiden oder gar kokkenförmigen Exemplaren begegnet man solchen, die eine Länge von 3,5 μ besitzen; die Mehrzahl der Stäbchen beträgt ungefähr 2,8 μ. Auffallend erscheint die verschieden intensive Färbung der Stäbchen im Methylenblaupräparat. Beweglichkeit: fehlt. Gramfärbung: negativ. Kolonien auf Agar: Nach 24 Stunden grauweißliche, runde, ziemlich durchscheinende, glatte, glänzende Kolonien, die Kalottenform besitzen und mikroskopisch fast ohne Struktur und ganz scharfrandig erscheinen. Nach 36—48 Stunden erhebt sich der zentrale Anteil in einem mehr oder minder großen Umfang als Kuppe mit stärker gekrümmtem Radius, die Kolonie erreicht einige Millimeter im Durchmesser und erscheint im Zentrum weißlich und ziemlich dicht. Mikroskopisch erscheint die Kolonie etwas dunkel, deutlich granuliert und besitzt einen zarten, flach gefalteten, feinst granulierten, sehr lichten Randsaum. Nach 2—3 Tagen ergibt die mikroskopische Betrachtung der Kolonien bereits eine recht komplizierte Struktur, indem man jetzt bereits 5 verschiedene Zonen unterscheiden kann: In der Mitte eine unscharf begrenzte, mäßig durchsichtige, fein granulierte Scheibe, anschließend daran eine unscharf begrenzte, dunkle, grob granulierte, ringförmige Zone und an diese anschließend eine gleichfalls unscharf begrenzte, ringförmige Zone von der Durchsichtigkeit des zentralen Anteils. Diese Zone geht an der Peripherie ganz allmählich in eine immer dunkler werdende, radiär gezeichnete Zone über, die sich plötzlich ganz scharf mit einer fein gezahnten Linie gegen den zarten, durchsichtigen, schmalen Randsaum absetzt. Zugleich erscheint in diesem Stadium die zentrale Kuppe etwas kleiner und im ganzen leicht kraterförmig eingesunken, so daß der ursprünglich periphere Teil der Kuppe das jetzt verkleinerte Zentrum wallartig umgibt. Nach 3—4 Tagen ist die zentrale Kuppe noch deutlicher verkleinert und erscheint jetzt von einer ziemlich breiten, flachen, scharf begrenzten, ringförmigen Zone umgeben; an diese schließt sich ein schmaler, wallartiger Ring, der sich durch

eine schmale, ringförmige Furche von der sich gleichfalls wallartig erhebenden Randpartie absetzt. Somit stellt der Profilschnitt durch eine derartige Kolonie eine kleine, zentrale Kuppe dar, die sich scharf aus einem ganz flachen Plateau erhebt; peripheriewärts folgen dann unmittelbar hintereinander 2 wallartige, schmale Ringe, worauf sich die Kolonie in einer deutlich gewölbten Linie zur Nährbodenfläche hinabsenkt. Mikroskopisch kann man in diesem Stadium folgendes ermitteln: In der Mitte eine scharf begrenzte, ganz zart granulierte, mäßig durchsichtige Scheibe, an die sich eine dunkle, undurchsichtige, grob granulierte und peripheriewärts ziemlich scharf begrenzte Zone anschließt. Dann folgt eine ringförmige Zone, die gewissermaßen als die unterbrochene Fortsetzung des zentralen Anteils erscheint. Es folgt eine ziemlich breite, recht durchsichtige und fein granulierte Randzone, der ein exquisit radiär gezeichneter, dunkler, undurchsichtiger Ring aufgelagert erscheint, der sich zentralwärts ganz scharf absetzt, gegen die Peripherie jedoch sich ganz allmählich verliert. Makroskopisch erscheint eine solche Kolonie im auffallenden Lichte im Zentrum grauweiß, ebenso im Bereich der 2 beschriebenen, wallartigen Ringe; die dazwischen gelegenen, deutlich eingesunkenen Partien erscheinen zart grau, ebenso bei Lupenbetrachtung im durchfallenden Lichte, während die zentrale Kuppe und die 2 wallartigen Ringe hierbei eine ausgesprochene bernsteingelbe Farbe besitzen. Isolierte Kolonien können auf einem saftigen Nährboden nach 10 bis 12 Tagen einen Durchmesser von 8 mm erreichen. Kolonien, die nach 1—2-tägiger Bebrütung im Brutschrank weiterhin bei Zimmertemperatur gewachsen sind, unterscheiden sich, infolge geringerer Austrocknung des Nährbodens, von den eben beschriebenen Kolonien durch üppigeres Wachstum, größere Dichte und eine mehr weiße Farbe.

Drigalski: Nach 48 Stunden zeigen die blaugewachsenen Kolonien ein dichtes, grauweißes Zentrum und eine breite, farblose, sehr durchsichtige Randzone. Aeltere Kolonien zeigen ein grauweißliches Zentrum, herum einen zart grauen Ring, um diesen einen zweiten, aber weißlichen Ring, an den sich eine breite, ringförmige Randzone anschließt. Diese erscheint gegen die Peripherie farblos und stark durchsichtig und wird nach innen zu zart grau und etwas weniger durchsichtig.

Traubenzucker: Keine Gasbildung.

Lackmusmolke: Nach 24 Stunden unverändert, nach 48 Stunden zart gerötet, am 3. oder 4. Tage wiederum neutral, dabei leicht getrübt, nach 6 Tagen regelmäßig gebläut, am 7. Tag noch stärker gebläut. Nach einiger Zeit erfolgt Klärung der ohnedies wenig getrübten Lackmusmolke unter gleichzeitigem Auftreten von etwas Bodensatz. Kahmhautbildung fehlt. Milch: Durch 4 Wochen unverändert; Reaktion leicht alkalisch. Gelatine: Nach 4 Wochen keine Verflüssigung; das Wachstum im Stich üppig, uncharakteristisch. Indol: Negativ nach 8 Tagen in Tryptophan, negativ nach 4 Wochen in Peptonwasser. Bouillon: Allmählich zunehmende Trübung und Bodensatzbildung. Der Bodensatz läßt sich leicht durch Schütteln homogen aufteilen. Peptonwasser: Nach 8 Tagen leicht getrübt, mit ein wenig Bodensatz.

Kartoffelscheiben: Nach 24 Stunden zarter, farbloser, matt glänzender Rasen. Nach 48 Stunden grauweiß, etwas üppiger und stärker glänzend und nach 3 Tagen ziemlich üppig und schmutzig graugelblich.

Dextrose:	Säurebildung.
Lävulose:	„
Galaktose:	„
Saccharose:	Keine Säurebildung.
Laktose:	„ „
Maltose:	„ „
Raffinose:	„ „
Inulin:	„ „
Glyzerin:	„ „
Xylose:	„ „
Arabinose:	„ „
Mannit:	Säurebildung
Sorbit:	Keine Säurebildung

Barsiekow I: Nach 24 Stunden etwas gerötet und getrübt, nach 48 Stunden erdbeerfarben, nach 3 Tagen geronnen bei gleichbleibender Farbe. Barsiekow II: Nach 10 Tagen unverändert. Oldekop: Nach 10 Tagen unverändert. Hämolyse (Menschenblut): Negativ.

Bei dem hier beschriebenen Bakterium handelt es sich, wie eine vergleichende Untersuchung eines mir vom Králschen Museum in Wien zugeschickten Stammes ergab, um das von Pfeiler und Rhese beschriebene Bacterium typhi gallinarum alcalifaciens, das ja aller Wahrscheinlichkeit nach identisch ist mit dem Bacterium sanguinarium (Moore), dem Erreger des von Moore auf Grund einer Hyperleukozytose irrtümlich „infektiöse Hühnerleukämie" genannten Hühnertyphus. Smith und Ten Broek neigen in einer in den letzten Jahren publizierten Arbeit über den Hühnertyphus (fowl typhoid) gleichfalls der Ansicht zu, daß das Bact. sanguinarium (Moore), und das Bact. typhi gall. alcalifac. (Pfeiler-Rhese) miteinander identisch sind.

Serologische Untersuchung.

Ueber das agglutinatorische Verhalten des Bact. typhi gallinarum sollen nachstehende Tabellen Aufschluß geben. Besonders sei aus eventuell diagnostischen Gründen erwähnt, daß das Serum eines Huhnes, welches die Krankheit ca. 6 Wochen überstanden hatte (H 6), das Bakterium sehr hoch agglutinierte. Geprüft wurden 3 Stämme: Stamm H 1 L aus der Leber des 1. Huhnes, Stamm H 3 Bl aus dem Blute des 3. Huhnes und ein Stamm aus dem Králschen Museum in Wien.

Das Bacterium typhi abdominalis wurde von dem gleichen Hühnerserum bis 1:10000 deutlich agglutiniert. Auf dieses eigenartige Verhalten komme ich noch später zurück.

Experimentelle Untersuchung.

Um einerseits den Infektionsmodus zu studieren, andererseits den Verlauf der Erkrankung genauer verfolgen zu können, wurde der Versuch unternommen, einige gesunde Hühner vom Lande auf verschiedene Weise mit Hühnertyphusbakterien zu infizieren.

Einem gesunden Huhn (H 4) weiblichen Geschlechtes von 870 g Körpergewicht wurde ein haselnußgroßes Brotstück, das mit einer 24-stündigen Bouillonkultur getränkt war, zu fressen gegeben. Der Stamm wurde ca. 8 Wochen zuvor aus einem typhuskranken Huhn gezüchtet und war seitdem mehrmals überimpft worden. Tags darauf war das durch Venenpunktion gewonnene Blut, selbst nach Anreicherung in

	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400
Stamm H 1 L.								
Typhusserum (Titer 1000)	+++	+++	+++	+++	++	+		
Paratyphus A-Serum (Titer 6000)	+++	++	+	+				
Paratyphus B-Serum (Titer 8000)	++	+						
Shiga-Kruse-Serum (Titer 800)	—							
Flexner-Serum (Titer 5000)	++	+						
Ypsilonserum (Titer 2000)	+	+						
Hühnerserum (6 Wochen nach überstandenem Hühnertyphus)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
Stamm H 3 Bl.								
Typhusserum	+++	+++	+++	+++	++			
Paratyphus A-Serum	+	±						
Paratyphus B-Serum	+	±	±					
Shiga-Kruse-Serum	—							
Flexner-Serum	—							
Ypsilonserum	±							
Hühnerserum (wie oben)	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	
Stamm Král.								
Typhusserum	+++	+++	+++	++	+			
Paratyphus A-Serum	+++	+						
Paratyphus B-Serum	++	+						
Shiga-Kruse-Serum	+++	++	+					
Flexner-Serum	++	+						
Ypsilonserum	—	.						
Hühnerserum (wie oben)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+

Bouillon, für den Hühnertyphuserreger negativ. Einen Tag später wurden 2 verschiedene Kotproben auf das gleiche Bakterium untersucht. Sämtliche Drigalski-Platten waren negativ. Das Tier blieb 10 Tage in Beobachtung und verriet in dieser Zeit keine Zeichen einer auch nur leichten Erkrankung. Hierauf erhielt es den Rasen einer 24-stündigen Agarschrägkultur des gleichen Stammes mit Kartoffelbrei vermengt. 36 Stunden später abgesetzter Kot war, auf 3 Drigalski-Platten ausgestrichen, negativ für Bacterium typhi gallinarum. Da das Tier auch auf diese große Dose nicht reagierte, versuchte ich es mit einem frischen Stamm, der 3 Tage zuvor aus einer Taube, die nach einer intramuskulären Injektion von 1 ccm 24-stündiger Bouillonkultur von Hühnertyphus zugrunde gegangen war, isoliert wurde, indem ich dem Tier mittels einer Pipette ca. 2,5 ccm einer mit einigen Tropfen des betreffenden Taubenblutes versetzten, 24-stündigen Bouillonkultur per os einflößte. Auch danach blieb das Huhn gesund. 6 Tage später, also 20 Tage nach dem ersten Infektionsversuch, hatte das Tier einen Agglutinationstiter von 1:640 für Bact. typhi gallinarum.

Ein Hahn (H 5) von 960 g Körpergewicht erhielt die Eingeweide einer an Hühnertyphus verendeten Maus, worauf er auch noch die übrigen Teile des Tieres verzehrte. Sein Serum agglutinierte am Tage des Ver-

suches Hühnertyphusbakterien schwach bis 1:40. Am nächsten Tage gelang es, aus 3 Stuhlproben der letzten 24 Stunden auf 3 Drigalski-Platten, eine einzige Kolonie von Hühnertyphusbakterien zu isolieren. Am 5. Tage glaubte ich an dem Tiere geringere Freßlust wahrzunehmen. Am 6. Tage war dieses Symptom bereits deutlich nachweisbar, indem das Tier, ganz gegen seine Gewohnheit in früherer Zeit, noch reichlich Futterreste übriggelassen hatte, obzwar die Tiere nicht allzuviel gefüttert wurden. Im übrigen war der Hahn munter und ergriff schleunigst die Flucht, wenn ich den Versuch unternahm, ihn einzufangen. 24 Stunden später, also 7 Tage, nachdem er die infizierte Maus gefressen hatte, bot er das Bild des schwersten Hühnertyphus. Dieses wich nicht im geringsten ab von dem Krankheitsbild, das die Hühner während der Epidemie im Sommer gezeigt hatten.

Das Tier erschien abgemagert, äußerst matt und hinfällig, saß ruhig da mit zeitweise geschlossenen Augen, eingezogenem Hals, gesträubtem Gefieder und herabhängenden Flügeln. Der Kamm war blaß, blaugrau verfärbt, die Füße auffallend weiß. Die Schleimhaut des Rachens war blaß, die Körpertemperatur auf 38° gesunken, der Stuhl, den das Tier in der Nacht entleert hatte, war teils dünnbreiig, teils wässerig. Die breiigen Massen waren bald eigelb, fädig, bald mehr gleichmäßig graubraun gefärbt. Beim Anfassen machte das Tier keine Abwehrbewegungen und fiel bei dem leichtesten Stoße um. Vorgesetztes Wasser trank es in mäßiger Menge, wenn ihm der Schnabel in das Gefäß getaucht wurde, dagegen berührte es keine feste Nahrung. Nach 1—2 Stunden erfolgte (in meiner Abwesenheit) der Exitus. Stuhl wurde in den letzten Stunden vor dem Tode nicht mehr entleert. Vor dem Tode der Flügelvene entnommenes Blut war auffallend dünnflüssig, schmutzigbraun und gerann unvergleichlich langsamer als normales Hühnerblut. Im Kot, den das Tier mehrere Stunden vor seinem Ende entleert hatte, konnte ich auf 3 Drigalski-Platten keine Hühnertyphusbakterien nachweisen. Das Serum des kranken Tieres agglutinierte Hühnertyphusbakterien bis zur Verdünnung 1:1280. Ein größerer Tropfen des vor dem Exitus entnommenen Blutes erzeugte auf einer Drigalski-Platte eine sehr große Zahl von Hühnertyphuskolonien, so daß eine Zählung kaum möglich erschien.

Die 5 Stunden post exitum erfolgte Sektion des Tieres ergab ungefähr folgenden Befund: Gewicht 800 g; der Brustmuskel sehr blaß. In der Bauchhöhle zirka 1 Kinderlöffel klare, etwas gelbliche Flüssigkeit. Gehirn auffallend blutleer. In der Schleimhaut des Kropfes, und zwar in der vorderen Wand, zahlreiche weiße, bis übermohnkorngroße, prominente, mehr oder minder scharf begrenzte, nicht ganz regelmäßig geformte Knötchen; die Schleimhaut selber sowie die der übrigen Speiseröhre blutleer, weiß. Die Lungen ödematös und ziemlich blutreich. Herz von normaler Form, Herzfleisch blaß. Milz 2,4 g, sehr weich, wenig blutreich, graurot. Leber 44 g, ziemlich fest, rotbraun, wenig blutreich, nicht so scharfrandig wie sonst; sowohl auf der Oberfläche als auch am Schnitt sieht man eine ganz feine, gelbliche Sprenkelung. Die Nieren etwas blaß. Drüsen- und Muskelmagen, sowie Pankreas ohne Besonderheiten. Die Schleimhaut des Duodenums etwas geschwollen, stark diffus gerötet, stellenweise schwärzlich pigmentiert, die des übrigen Dünndarmes gleichfalls stark gerötet, jedoch vorwiegend fleckweise. Der Inhalt beider Darmteile flüssig, schmutziggrau. Die Blinddärme im distalen Drittel ein wenig gerötet; ebenso das Ende des Dickdarmes.

In Ausstrichpräparaten von Leber, Milz, Nieren und Lungen reichlich kurze, an den Enden abgerundete Stäbchen, die nur selten an den Enden dunkler gefärbt erscheinen, einzeln oder in kleinen Gruppen. Die meisten Stäbchen färben sich schwach mit Loefflers Methylenblau; weniger häufig finden sich intensiv gefärbte Exemplare. Weder aus dem Inhalt des Dünndarmes, noch eines der Blinddärme gelang es, auf Drigalski-Platten Hühnertyphusbakterien nachzuweisen.

Das Tier hatte während seiner Krankheit 120 g an Körpergewicht verloren. Das Gewicht der Leber erscheint etwas größer, als es einem Tier vom ursprünglichen Gewicht des Versuchstieres entspricht; dagegen erscheint die Milz fast um $^1/_3$ kleiner als normal.

Pfeiler und Rhese fanden in ihren Fällen zahlreiche unregelmäßige und unscharf begrenzte, graugelbe Herde von Hirsekorn- bis Erbsengröße, die sie bei künstlich infizierten Tieren vermißten. — In meinen Fällen waren, wie erwähnt, die Nekrosen in der Leber von viel geringerer Ausdehnung.

Einen Hahn (H 7) von 1370 g Körpergewicht habe ich kutan zu infizieren versucht, indem ich in seinen Kamm nach vorangegangener, ganz oberflächlicher Skarifikation ca. $^1/_2$ Oese einer 24-stündigen Agarkultur eines durch einige Wochen im Laboratorium gehaltenen, mehrmals überimpften Stammes von Hühnertyphus eingerieben habe. Eine an diesem Tage vorgenommene Widalsche Probe ergab, daß das Tier in einer Serumverdünnung von 1:25 für Bact. typhi gallinarum keine Agglutinine besaß. Ungefähr am 4. Tage wurde das Tier etwas ruhig und zeigte geringere Freßlust. Am 5. Tage saß es da mit leicht gesträubtem Gefieder und hatte auffallend weiße Füße, ein Symptom, das auch die anderen, an Hühnertyphus kranken Tiere zeigten und worüber ich in der Literatur keinerlei Erwähnung fand. Die Freßlust war wohl geringer als sonst, fehlte aber durchaus nicht; das Tier bewegte sich auch, namentlich wenn man es aufscheuchte, fast ganz normal, bloß daß eine gewisse Müdigkeit selbst dem Laien nicht entgehen konnte. Dieser Zustand dauerte ungefähr $3^1/_2$ Tage, dann stellte sich die frühere Freßlust wieder ein; das Tier erschien wieder lebhaft und scheu, wenn man den Versuch unternahm, es einzufangen. — Ein am 1. Krankheitstage angestellter Widal ergab, daß das Serum des Tieres bereits Hühnertyphusbakterien in der Verdünnung von 1:25 schwach agglutinierte. 5 Tage später, also schon nach überstandener Krankheit (10 Tage nach der Impfung), agglutinierte das Serum des Tieres den Erreger +++ bis 1:200, ++ bis 1:1600 und + bis 1:2400. — Das Gewicht des Tieres an demselben Tage betrug 1220 g, also 150 g weniger als am Tage der Infizierung. — Was die lokale Impfreaktion anbelangt, so sei bemerkt, daß eigentlich eine solche im wahren Sinne nicht auftrat; nach ca. 1 Woche konnte man bloß eine weißliche Verfärbung an der skarifizierten Stelle des Kammes wahrnehmen. Diese weißliche Verfärbung nahm dann noch etwas zu und war noch längere Zeit zu sehen. Sie entsprach einer stärkeren und zu geringer Schuppung neigenden Verhornung der Epidermis.

Durch diesen Versuch, der durch die Widalsche Reaktion eine wertvolle Stütze erhält, war der Beweis erbracht, daß die Infektion nicht nur vom Verdauungstraktus, sondern auch von der verletzten Haut aus erfolgen kann; außerdem zeigte es sich, daß die Erkrankung unter Umständen derart milde verläuft, daß sie von irgend einer anderen harmlosen Erkrankung nicht zu unterscheiden ist. In der Widalschen

Reaktion hatte ich ein verläßliches Mittel, geringfügiges Unwohlsein des Tieres als einen, allerdings ganz leichten, Hühnertyphus zu diagnostizieren.

Um die Immunität des rekonvaleszenten Tieres zu prüfen, ließ ich es einige Tage nach erfolgter Genesung die Eingeweide einer an Hühnertyphus verendeten Maus verzehren, ein Weg, der bei H 5 prompt zu tödlicher Erkrankung geführt hatte. Das Tier blieb gesund, ebenso wie nach einer intramuskulären Injektion virulenter Bakterienkultur 6 Tage später.

Andere Versuchstiere, die mir zufällig zur Verfügung standen, wurden ebenfalls mit Hühnertyphus infiziert; es waren dies 1 Taube und 1 weiße Maus. Die Taube erhielt 1 ccm 24-stündiger Bouillonkultur intramuskulär, und zwar in den rechten Brustmuskel. Nach 4 Tagen ging das Tier ziemlich plötzlich zugrunde, nachdem es $1^1/_2$ Stunde ante exitum bloß Zeichen von Mattigkeit dargeboten hatte. Inwiefern die Freßlust in den letzten Stunden vor dem Ende gelitten hatte, wurde leider nicht beobachtet. Die Sektion ergab an der Injektionsstelle eine annähernd kirschengroße, ziemlich scharf begrenzte trockene Nekrose von schmutziggelber Farbe. Die Lungen waren hellrosa und makroskopisch unverändert. Die Leber erschien geschwollen, sehr weich und ungemein zerreißlich. Herz, Milz und Nieren waren blaß, sonst ohne deutliche Veränderungen. Im Duodenum eine gelbliche, fadenziehende Flüssigkeit in großer Menge. Die Schleimhaut des Duodenums blaß, die des unteren Dünndarmes intensiv gerötet. Im Dickdarm dunkelgrüne, etwas dickliche, schleimige Massen.

Die bakteriologische Untersuchung ergab: Aus dem Muskelinfiltrat, der Milz und der Leber gingen auf Agarplatten Hühnertyphusbakterien sehr reichlich und in Reinkultur auf. 2 Drigalski-Platten vom Dünndarminhalt und 1 vom Dickdarminhalt waren für das genannte Bakterium negativ. Aus je 1 Tropfen Herzblut gingen bei direkter Verimpfung auf Agarplatten durchschnittlich 5 spezifische Kolonien auf. Das Ergebnis dieses Versuches steht im Widerspruch zu der Behauptung von Pfeiler und Rhese, daß das Bact. typhi gallinarum für Tauben nicht pathogen sei.

Die weiße Maus wurde mit $^1/_2$ Oese einer virulenten Hühnertyphuskultur (in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt) subkutan injiziert, ohne zu erkranken, erlag jedoch einer intraperitonealen Injektion von 2 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur in 12—18 Stunden. Die Sektion ergab eine diffuse Peritonitis vorwiegend serösen Charakters. Im Exsudat der Peritonitis, sowie in Lunge und Leber ließ sich sowohl bakterioskopisch als auch kulturell der Erreger reichlich, im Herzblut aber spärlich nachweisen.

Zum Schlusse sei hier bemerkt, daß die Kolonien des Bakteriums nach erfolgter Tierpassage etwas üppiger, dichter und weißer erscheinen, als die gleichen Stämme vor dem jeweiligen Infektionsversuch.

Histologische Untersuchung.

Die histologische Untersuchung einer Reihe von Organen des Huhnes No. 5 (H 5) ergab nachstehenden Befund; des leichteren Verständnisses halber setze ich vor die Beschreibung der krankhaft veränderten Organe den Befund des jeweiligen normalen Organs.

Milz. Das normale Organ zeigt zahlreiche, dichtgestellte, wenig scharf begrenzte Follikel, die sich aus Zellen mit schwach gefärbtem Protoplasma und sehr lichten, zart gezeichneten, rundlichen oder ovalen Kernen zusammensetzen. Die Zellen stehen sehr dicht, so daß sie gegeneinander schwer abgrenzbar sind und die Zellkerne vielfach leicht facettiert erscheinen (Lymphoblasten). Gegen die Peripherie der Follikel treten Zellen auf, deren Zelleib scharf hervortritt, im Methylgrün-Pyroninpräparat rötlich gefärbt erscheint und deren Kerne etwas kleiner und dunkler erscheinen (Lymphozyten). Unter diesen Zellen finden sich in geringer Menge unregelmäßig verteilte Zellen mit ausgesprochen rotem Protoplasma (Plasmazellen), wobei anscheinend Uebergänge zwischen den beiden letztgenannten Zelltypen bestehen. Außer diesen Zellelementen finden sich reichlich eosinophile, polynukleäre Leukozyten, die, nach Giemsa gefärbt, intensiv rot gefärbte Stäbchen im Protoplasma aufweisen. Schließlich sind Mastzellen ziemlich häufig anzutreffen.

Das mikroskopische Bild der Milz des kranken Tieres (H 5) erscheint ungemein kompliziert und stellt sich ungefähr folgendermaßen dar: Die normale Struktur ist vollkommen gestört, die Follikelzeichnung stark verwischt, die Pulpa reichlich von roten Blutkörperchen durchsetzt. In den Follikeln, und zwar meist im Zentrum, finden sich unregelmäßig geformte, homogene, stark eosinophile kolloidähnliche Massen, in die vielfach Bakterienhaufen (die Erreger), degenerierte Zellkerne und Kerntrümmer eingelagert erscheinen. Die noch halbwegs erhaltenen Zellkerne zeigen durchwegs ausgesprochene Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose. Zwischen und um diese Massen findet sich vielfach ein schwach färbbarer, feinkörniger Zelldetritus, der sich anscheinend in die genannten homogenen Massen umwandelt. Neben wenigen intakten Follikelzellen finden sich vielfach gequollene, blaßgefärbte Zellen, die durchweg schwere Kernveränderungen zeigen im Sinne von Pyknose, Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose: Man sieht Zellen, wo sich an Stelle des Kernes ein Häufchen ungleich großer, runder, dunkler Kügelchen findet, ferner Zellen mit halbmondförmigen oder stäbchenförmigen oder auch knopfartigen Chromatinpartikeln, die im Kreis, und zwar tangential angeordnet erscheinen; endlich Zellen mit kleinen, dunklen, deutlich geschrumpften Kernen. In einem beträchtlichen Teil der Follikelzellen sieht man die Erreger in verschiedener Zahl, oft in kleinen Häufchen, wie man hier auch frei zwischen den Zellen Bakterien recht häufig antrifft. Rote Blutkörperchen finden sich innerhalb der so veränderten Follikel nur in ganz geringer Menge. Um die Follikel und um die größeren Gefäßästchen finden sich große Mengen von Plasmazellen, runde oder rundliche Zellen mit vielfach randständigen, runden, teils größeren, distinkt gezeichneten, teils kleineren, dunklen Kernen. Auch hier begegnet man häufig Kernen mit den vorhin erwähnten degenerativen Kernveränderungen. Die Plasmazellen bilden vielfach dichte Verbände oder liegen mit anderen Zellen vermengt, und zwar mit Erythrozyten oder mit auffallend kleinen, runden, scharf begrenzten Zellen, deren Kerne durchwegs die genannten schweren Veränderungen zeigen. Allem Anscheine nach handelt es sich hierbei um veränderte Lymphozyten. Stellenweise bilden diese Zellen allein dichte Komplexe, anderwärts erscheinen sie wiederum stark mit Erythrozyten vermischt. Die Erreger finden sich außerhalb der Follikel viel seltener, am häufigsten noch in Form anscheinend freiliegender Häufchen zwischen den

stellenweise sehr zahlreichen Erythrozyten. Polynukleäre eosinophile Leukozyten scheinen nicht vorhanden zu sein, ebenso Mastzellen. Die Milz erhält mikroskopisch durch die beschriebenen Veränderungen einen ungemein mannigfaltigen Aspekt, dessen histologische Analyse ziemlich schwierig erscheint.

Leber. In der normalen Leber, die keine azinöse Struktur, sondern eine eigenartige tubuläre Anordnung der Leberzellen zeigt, liegen die Zellbalken dicht beieinander, der perikapillare Spaltraum erscheint eng und kaum als solcher erkennbar. Die Zellen enthalten feinste Fetttröpfchen, wodurch der Zelleib im Paraffinschnitt ein feinwabiges Aussehen erhält. Um die Pfortaderäste herum finden sich vielfach Anhäufungen von Rundzellen.

Die Leber im Falle H 5 erscheint dicht durchsetzt von unscharf begrenzten, unregelmäßig geformten Herden, die bis 0,2 mm im Durchmesser erreichen und bei genauer Betrachtung nachstehendes Bild geben: Die Herde bestehen aus einem feinen, schwer darstellbaren Zelldetritus, in den zahlreiche, ungleich große, runde, homogene, zum Teil schwach eosinophile Tropfen und Tröpfchen eingelagert erscheinen. Daneben liegen, in die Masse eingestreut, gequollene Zellen mit einem großen, unscharf begrenzten, schwer darstellbaren Zelleib und unregelmäßigen, auffallend lichten Kernen, von denen viele bloß eine zarte Kernmembran erkennen lassen. Wie man an einigen Stellen nachweisen kann, handelt es sich um degenerierte Leberzellen. Der Zerfall dieser Zellen gibt Anlaß zur Entstehung des vorhandenen Zelldetritus, aus dem vermutlich die homogenen, kolloidähnlichen Tropfen entstehen. Außerdem finden sich in diesen Herden neben Erythrozyten und spärlichem Gallenpigment pyknotische Kerne, deren Provenienz nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. In den größeren Nekroseherden begegnet man vielfach homogenen, blaß gefärbten, gleichfalls kolloidähnlichen Massen, die ganz unregelmäßig geformt erscheinen und nicht selten Kernreste einschließen. Die spezifischen Bakterien finden sich in diesen Herden nur in geringer Menge, und zwar meist frei in kleinen Haufen. — Zwischen den auffallend stark auseinandergedrängten Leberzellbalken liegt, außer den mit Erythrozyten prall gefüllten Kapillaren, ein schwer darstellbarer Zelldetritus, ferner die schon vorhin erwähnten homogenen Tropfen neben homogenen, ganz schwach gefärbten, diffusen Massen und endlich degenerierte Leberzellen, wie in den beschriebenen Herden, wobei man deutlich verfolgen kann, wie ein Teil der Leberzellen die scharfe Zellgrenze und die Färbbarkeit des Zelleibes verliert und der Kern groß und unregelmäßig wird und immer mehr an Färbbarkeit einbüßt. — Endlich finden sich zwischen den Zellbalken in geringer Zahl kleine Zellen mit zerfallenden Kernen und kleinsten, mit Pyronin intensiv rot gefärbten Einlagerungen (zerfallene Bakterien?) an der Peripherie des Zelleibes. — Im Giemsa-Präparat lassen sich zwischen den Zellbalken auch noch spärliche Leukozyten mit Stäbchen nachweisen. — Die intakten Leberzellen sind im allgemeinen kleiner als normal und gegeneinander scharf abgrenzbar. In Paraffinschnitten fehlt das wabige Aussehen, da die Fettröpfchen, wie man sich im Sudanpräparat leicht überzeugen kann, verschwunden sind. Hingegen findet sich ziemlich reichlich sudanophile Substanz in Form feinster Tröpfchen in den untergehenden Zellmassen. — Im portobiliären Bindegewebe finden sich ziemlich reichlich Plasmazellen.

Nieren. Diese erscheinen ödematös und hyperämisch, die Harnkanälchen infolgedessen stark auseinandergedrängt. Das Epithel der

Harnkanälchen zeigt im weitgehenden Maße schwere Kernveränderungen, vorwiegend im Sinne von Karyorhexis, seltener Pyknose und Kernwandhyperchromatose, stellenweise selbst völligen Kernverlust. Nicht selten kann man ganz deutlich beobachten, wie sich Epithelien der Harnkanälchen aus dem Zellverbande lösen, aufquellen, eine exquisit runde Form annehmen und ihre Kerne infolge von Karyorhexis verlieren. Vielfach sieht man große, kugelige Zellen mit einem dunklen, punktförmigen Gebilde, dem Rest des ehemaligen Kernes, in der Mitte. Nach Verlust des Kernes verliert der Zelleib die Färbbarkeit und zerfällt in einen feinen, schwach gefärbten Detritus. Ein Teil davon scheint sich in blaß gefärbte, homogene Tropfen oder Kügelchen umzuwandeln, analog wie wir es in der Leber gesehen haben. — Auch zwischen den auseinandergedrängten Harnkanälchen (ähnlich wie in der Leber) begegnet man zerfallenen Zellmassen und homogenen Kugeln. — Die Glomeruli erscheinen nicht wesentlich verändert. — Die spezifischen Bakterien finden sich in den Nieren viel weniger reichlich als in der Leber. Sie liegen auch hier meist in Häufchen, entweder frei oder in Zellen eingeschlossen, zwischen den auseinandergedrängten Harnkanälchen. Ueber die Art der Zellen, in denen die Bakterien vielfach liegen, ist es kaum möglich, etwas Sicheres zu sagen. Die meisten Bakterien finden sich in Form größerer Häufchen zwischen den roten Blutkörperchen in den stark erweiterten Kapillaren, anscheinend in Zellen eingeschlossen.

Oesophagus. Außer den im Sektionsprotokoll beschriebenen Knötchen im Kropf, die sich als eine Pilzaffektion erwiesen, die mit dem eigentlichen Krankheitsbild direkt nichts zu tun hat, finden sich keine krankhaften Veränderungen.

Drüsenmagen. Die Schleimhaut zeigt neben etwas ödematöser Durchtränkung stellenweise geringe plasmazelluläre Infiltration. Bakterien sind nirgends nachweisbar. Die vorhandene Epithelablösung dürfte wohl eine postmortale Veränderung darstellen.

Muskelmagen erscheint ohne Besonderheiten.

Dünndarm (Duodenum) zeigt starkes Oedem und Hyperämie der Schleimhaut, und zwar vorwiegend der Zotten, sowie eine ziemlich starke Infiltration mit Plasmazellen, die gegen die Zottenenden deutlich abnimmt. Das Epithel ist nur in den tieferen Partien der Krypten vorhanden und zeigt im großen ganzen keine pathologischen Veränderungen. Das Epithel der Zotten fehlt so gut wie durchwegs, wobei es sich zum Teil um ein Artefakt handeln dürfte, da das Duodenum bei der Sektion aufgeschnitten und mit Wasser bespült wurde. Jedoch finden sich zwischen den Zotten hier und da abgestoßene Epithelhaufen mit schweren Veränderungen im Sinne von Pyknose, Karyorhexis etc. Bakterien sind in Form von kleinen Haufen in geringer Menge nachweisbar, meist frei und anscheinend in Lymphspalten, seltener in den Kapillaren der Zotten. — Eindeutiger bezüglich der Veränderungen am Epithel sind die Befunde an den folgenden unaufgeschnitten eingebetteten Darmteilen.

Dünndarm (untere Hälfte). Die Schleimhaut zeigt neben Oedem und Hyperämie kleine Blutaustritte im Stroma der Darmzotten. Das Epithel in den basalen Teilen der Krypten erscheint im allgemeinen unverändert, nur hier und da begegnet man einzelnen Zellen mit einem in Karyorhexis begriffenen Kern. Nach dem Lumen zu erscheinen die Zellen in immer größerem Maße pathologisch verändert. Ganze Reihen von Epithelien zeigen schwerste Veränderungen an den Kernen im Sinne von Kernwandhyperchromatose und Karyorhexis bei vollständig ver-

wischter Zellgrenze. Noch weiter gegen das Lumen zu beginnt ein Teil der Zellen, unter Vergrößerung des Zelleibes, Kugelform anzunehmen und sich aus dem Zellverband herauszulösen. Die Zelldesquamation nimmt einen immer größeren Umfang an, die Enden der Zotten sind bereits vollständig ihrer epithelialen Bekleidung beraubt, dagegen liegen im Lumen des Darmes ungeheure Massen abgestoßener, großer, kugeliger, vorwiegend lichter Zellen mit durchwegs schwer degenerierten Kernen und dazwischen homogene, schollige oder diffuse Massen, die aus untergegangenen, miteinander verbackenen Zelleibern entstanden sind. Das Zentrum des Darmlumens ist ausgefüllt mit fast vollständig kernlosen, scholligen oder fädigen, mehr oder weniger eosinophilen Massen. Neben diesen Veränderungen an den Epithelzellen begegnet man im Methylgrün-Pyronin-Präparat einer großen Zahl von runden, braunen, feinkörnigen Kugeln, die aus dem Epithel der Krypten entstanden sein dürften. Man sieht nämlich im Drüsenepithel des Dünndarmes beim Huhn in Schnitten, die mit Methylgrün-Pyronin gefärbt sind, gegen das Lumen zu feine, braune Körnchen (anscheinend Sekrettröpfchen), die im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt so gut wie ungefärbt bleiben. Die gleichen Körnchen lassen sich auch im Lumen der Krypten nachweisen. In unserem Falle scheint eine Vermehrung derselben vorzuliegen, wobei die frei unter den absterbenden Zellmassen nachweisbaren braunen Kugeln abgestoßenen, mit den genannten Körnchen angefüllten Zellen entsprechen. — Das Stroma der Schleimhaut, namentlich der Zotten, ist stark von Plasmazellen infiltriert und zeigt eine große Menge der spezifischen Bakterien, meist in den Lymphspalten, in kleineren und größeren Haufen. — Muscularis und Serosa sind frei von Veränderungen.

Blinddärme und Enddarm. Im gleichen Sinne, wenngleich viel leichteren Grades verändert, erscheinen die Blinddärme. Der Enddarm, der bei der Sektion aufgeschnitten wurde, zeigt kein Epithel mehr, mit Ausnahme der basalen Partien der Krypten, so daß hier nur das Oedem und die starke Hyperämie der Schleimhaut erwähnt sein mögen.

Pankreas. Dieses zeigt gegenüber Kontrollschnitten von einem normalen Huhn, mit Ausnahme der Langerhansschen Zellinseln, einen beträchtlichen Gehalt an lipoider Substanz.

Lungen. Diese zeigen neben starker Hyperämie ziemlich viele Plasmazellen im Stroma, vielfach perivaskulär, und die spezifischen Bakterien in mäßiger Menge vorwiegend intrazellulär, anscheinend in Endothelzellen der Gefäße gelegen.

Herzmuskel. Dieser zeigt bloß etwas weniger deutliche Querstreifung. Verfettung ist nicht vorhanden.

Die histologische Untersuchung von Leber, Milz und Lunge des Huhnes No. 2 (H 2) ergab folgendes:

Leber. Diese zeigt grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie bei H 5, nur in unvergleichlich geringerem Maße. Neben Hyperämie und Oedem sieht man vielfach schwere Kernwandhyperchromatose; daneben auch zunehmende Abblassung der Zellkerne bis zum völligen Schwund. Das Protoplasma der Zellen erscheint teils unverändert, teils abgeblaßt und unscharf begrenzt. Zwischen den Leberzellen findet sich vielfach ein feinkörniger, schwach färbbarer Detritus. Die im vorigen beschriebenen Nekroseherde sind hier nur recht spärlich und viel kleiner als im Falle H 5. Die plasmazelluläre Infiltration ist geringergradig und nur stellenweise anzutreffen. Auch die Erreger sind weniger reichlich

und scheinen vorwiegend in den Endothelien der intertubulären Kapillaren zu liegen.

Milz. Diese weist geringere Hyperäme auf als im Falle H 5, doch sonst fast die gleichen schweren Veränderungen.

Lungen. Die linke Lunge zeigt entzündliche Veränderungen im Sinne lobulär-pneumonischer Infiltration. Die Alveolen erscheinen zum Teil angeschoppt mit Erythrozyten und vielen Plasmazellen, zum Teil weichen die zelligen Elemente fädigen oder auch homogenen, etwas schwach gefärbten Massen, in die große, lichte, unregelmäßig geformte Kerne (aller Wahrscheinlichkeit Kerne von Endothelien) eingelagert erscheinen. Endlich begegnet man kleinen, unscharf begrenzten Herden, in denen keine Lungenstruktur mehr zu erkenen ist, und die aus feinkörnigen oder scholligen Massen bestehen, in denen zahlreiche Zellkerne im Stadium der Pyknose und Karyorhexis neben einer großen Menge von Kerntrümmern liegen. — Zahlreiche Plasmazellen finden sich im Stroma der Lunge und in den stark gefüllten Blutgefäßen. — Die Erreger liegen meistens in gequollenen, lichten Zellen (anscheinend Endothelzellen) eingeschlossen.

Wie aus diesen Befunden hervorgeht, stehen im Vordergrund der pathologisch-histologischen Veränderungen schwere alterative Prozesse, die sich so gut wie in allen Organen, namentlich in Leber, Milz und Nieren sowie im Darm abspielen und bis zur völligen Nekrose des Parenchyms führen. Bemerkenswert erscheint die mächtige und fast ausschließliche Infiltration mit Plasmazellen in den erkrankten Organen. Dabei scheinen die Veränderungen um so schwerer zu sein, je stürmischer der Krankheitsverlauf war und je rascher die Erkrankung zum Exitus geführt hat.

Die histologische Untersuchung einer Reihe von Organen der mit Hühnertyphusbakterien intramuskulär infizierten Taube ergab folgendes: Die Leber zeigt ähnliche Veränderungen wie beim Huhne, nur in sehr geringem Maße. Was hier im histologischen Bilde fast ganz fehlt, sind die Befunde von Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose; vielmehr erfolgt hier der Zelluntergang unter allmählichem Abblassen des Kernes und Protoplasmas, wobei letzteres aufquillt, unscharfe Grenzen annimmt und schließlich in einen feinen, kaum färbbaren Detritus zerfällt. In diesem Zustande befinden sich meist nur einzelne oder einige wenige Zellen, seltener größere Zellkomplexe, in welch letzterem Falle kleinste Nekroseherde entstehen, in die manchmal — analog wie beim Huhne — homogene, kolloidähnliche Massen eingelagert erscheinen. Die Erreger im Schnitt nachzuweisen, gelang mir weder mit Methylgrün-Pyronin, noch mit Loefflers Methylenblau.

In der Milz finden sich degenerative Veränderungen bloß in den Follikeln, wo man Follikelzellen in verschiedenen Stadien der Nekrose antrifft. Auch hier fehlen die beim Huhne so prägnanten Kernveränderungen im Sinne von Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose. Es erfolgt hier der Zelluntergang analog wie in der Leber unter allmählicher Auflösung des Zelleibes, wobei der Kern entweder schrumpft und pyknotisch wird, oder bei erhaltener äußerer Form zunehmend an Färbbarkeit verliert, bis er verschwindet. Im allgemeinen sind die degenerativen Veränderungen in der Milz wenig ausgebreitet und nur bei genauer Durchsicht der Schnitte mit starken Linsen gut erkennbar. Die Vermehrung der Plasmazellen ist auch hier auffallend stark. Der Nachweis der Erreger im Schnitt gelingt auch in der Milz nur schwer.

Die Nieren erscheinen intakt; nur selten sieht man eine oder die andere Zelle, die keinen Kern und einen blaß gefärbten, in Auflösung befindlichen Zelleib besitzt.

Die Lungen zeigen keine Besonderheiten.

Die Injektionsstelle im Brustmuskel und ihre Umgebung zeigt folgende Veränderungen: Der Muskel erscheint durchsetzt von zahlreichen, vielfach miteinander konfluierten, länglichen, der Faserrichtung folgenden, nekrotischen Herden, die von zerfallenden Zellkernen und Kerntrümmern dicht durchsetzt sind. Hier findet man reichlich die beim Huhne beschriebenen Arten des Kernunterganges. In der Peripherie der nekrotischen Herde findet sich ein ziemlich breiter Wall von großen Lymphozyten und Plasmazellen. Die zentralen Partien der Nekrosen enthalten, neben großen Mengen von spezifischen Bakterien, stellenweise eosinophile, homogene, kolloidähnliche Massen. Anschließend an die Nekroseherde, pflanzt sich die entzündliche Infiltration, die zum Teil auch aus eosinophilen Leukozyten besteht, zwischen den Muskelfasern fort und drängt diese, namentlich in der nächsten Nähe der genannten Herde, mächtig auseinander. Die Muskelfasern verlieren dabei die Querstreifung, werden homogen und zerfallen endlich in kleinere und größere Schollen. Es läßt sich leicht nachweisen, daß die homogenen Massen innerhalb der Nekroseherde aus untergegangenen Muskelfasern hervorgegangen sind.

Das Duodenum zeigt stellenweise Nekrose des Epithels mit Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose. Tiefer greifend ist die Epithelnekrose im übrigen Dünndarm, während der Enddarm unverändert erscheint.

Nach diesen Ausführungen halte ich es für nicht unnötig, auf einige in das Kapitel des Hühnertyphus gehörige Punkte und Fragen des näheren einzugehen.

Wie vielfach aus dem bisher Erwähnten hervorgeht, handelt es sich beim Hühnertyphus um eine infektiöse Erkrankung, die, und zwar in erster Linie, Hühner befällt und in die große Gruppe der unter dem Begriff der hämorrhagischen Septikämie subsumierten Tierseuchen gehört. Schon Moore, der als erster den Hühnertyphus beobachtet hat, wies darauf hin, daß das von ihm beschriebene Krankheitsbild (von ihm „infektiöse Hühnerleukämie" genannt) vielfach mit Hühnercholera verwechselt wird. Und in der Tat besteht zwischen beiden Erkrankungen eine derartige Aehnlichkeit, daß es, wie auch in unserem Falle, unmöglich wird, aus dem klinischen Bild allein die sichere Diagnose zu stellen.

Was den Unterschied zwischen dem klinischen Bilde des Hühnertyphus und der Hühnercholera anbelangt, so spricht eine mehr als 1—2-tägige Krankheitsdauer viel mehr für Hühnertyphus als für Hühnercholera, da diese in den allermeisten Fällen einen hochakuten Verlauf nimmt und nur selten mehrere Tage dauert, ganz abgesehen von den noch selteneren chronischen Fällen. Das bei Hühnercholera beschriebene Taumeln der Hühner, das krampfhafte Atmen und die Konvulsionen habe ich beim Hühnertyphus nicht gesehen, auch habe ich diese Symptome in der Beschreibung des Besitzers, der die Epidemie unter seinen Hühnern genau verfolgt hat, vermißt. Auch die bei der Hühnercholera vorkommenden blutigen Stühle habe ich bei Hühnertyphus nicht gesehen. Im übrigen decken sich die Symptome bei beiden Seuchen so ziemlich

vollständig: Traurigkeit, Niederhängen der Flügel, Appetitlosigkeit, Durchfall, Mattigkeit, Schlafsucht, Aufblasen des Gefieders, blaurote Verfärbung des Kammes und der Kehllappen etc. Vom epidemiologischen Standpunkt spricht ein besonders rapider Verlauf mit ganz besonders hoher Mortalität mehr für Hühnercholera als für Hühnertyphus.

Nicht minder schwierig ist die Unterscheidung des Hühnertyphus von der Hühnerpest. Beide Erkrankungen zeigen einen langsameren Verlauf als die Hühnercholera. Das Fehlen jeglicher Darmsymptome wird bei sonst so ziemlich gleichen Erscheinungen in erster Reihe an Hühnerpest denken lassen. Die strikte Differentialdiagnose wird auch gegenüber der Hühnerpest nicht mit Sicherheit aus dem klinischen Bilde allein zu stellen sein.

Differentialdiagnostisch kommt ferner die von Klein beschriebene Hühnerenteritis in Betracht, deren Verlauf dem der Hühnercholera ähnlich ist. Gegenüber dem Hühnertyphus wäre hervorzuheben, daß die beim Hühnertyphus ausgesprochene Somnolenz, wie Klein ausdrücklich erwähnt, bei Hühnerenteritis fehlt.

Ob die seinerzeit unter dem Namen Braunschweiger Hühnerseuche beschriebene Geflügelkrankheit differentialdiagnostisch in Betracht kommt, oder ob es sich dabei um eine mit dem Hühnertyphus identische Seuche gehandelt hat, kann ich nicht mit Sicherheit entscheiden, da mir die diesbezügliche Literatur leider nicht im Original zu Gebote steht. In ihrem Verlauf erinnerte die genannte Hühnerseuche an Hühnercholera. Die Autopsie ergab entzündliche Erscheinungen im Duodenum, im Dünndarm dagegen fehlten sie beinahe ganz. Tauben, die mit dem Blute kranker Tiere geimpft wurden, blieben gesund. Die bakteriologische Untersuchung ergab in einzelnen Fällen die Anwesenheit bipolar gefärbter Stäbchen, ähnlich denen der Hühnercholera. — Es konnte sich demnach bei der sogenannten Braunschweiger Hühnerseuche um Hühnertyphus gehandelt haben. Dagegen spricht auch nicht die Tatsache, daß mit dem Blute der Hühner geimpfte Tauben nicht erkrankten; denn auch beim Hühnertyphus ist der Bakteriengehalt des Blutes, wie ich mich überzeugen konnte, nicht konstant und vor allem meist nicht sehr groß, was gegenüber der Hühnercholera geradezu als ein differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal angesehen werden kann.

Was den pathologisch-anatomischen Befund der an Hühnertyphus umgestandenen Tiere anbelangt, so fehlen nach meinen Erfahrungen beim Hühnertyphus gegenüber der Hühnercholera in erster Linie die multiplen Hämorrhagien und die entzündlichen Veränderungen an den serösen Häuten. Auch erscheint die Milz beim Hühnertyphus nicht oder nicht so wesentlich vergrößert, eventuell sogar verkleinert. Dagegen sind bei den Seuchen die Veränderungen am Darm, speziell an der Schleimhaut, recht ähnlich.

Bei der Hühnerpest fehlen entzündliche Veränderungen am Darm, dagegen finden sich Blutungen an den Schleimhäuten und serösen Membranen, ähnlich wie bei der Hühnercholera.

Von der Hühnerenteritis unterscheidet sich der Hühnertyphus anatomisch hauptsächlich durch den viel kleineren, resp. fehlenden Milztumor, der bei der Enteritis das 2—3-fache der normalen Milz beträgt.

Die anatomischen Befunde bei der Braunschweiger Hühnerseuche scheinen sich mit den Befunden bei Hühnertyphus zu decken.

Mit Sicherheit gelingt die Diagnose des Hühnertyphus lediglich durch die bakteriologische Untersuchung. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht das Bacterium avisepticum (Perroncito), das Bacterium gallinarum (Klein) und endlich, worauf Smith und Ten Broek hingewiesen haben, das Bacterium pullorum, der Erreger der weißen Ruhr der Puten. Da die biologischen und kulturellen Eigenschaften dieser dem Hühnertyphus gegenüber differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bakterien teilweise — und dies gilt in erster Linie für Bact. gallinarum und Bact. pullorum — nicht allgemein bekannt sein dürften und in der deutschen Literatur darüber wenig zu finden ist, lasse ich im Nachstehenden eine kurze Beschreibung der 3 genannten, hühnerpathogenen Bakterienarten folgen, und zwar auführlich nur die Beschaffenheit der Kolonien auf Agar, bloß tabellarisch die übrigen wichtigsten Eigenschaften.

Bact. avisepticum, Bact. cholerae gallinarum (Perroncito, Pasteur):

Kolonien auf Agar: Nach 24 Stunden kleine, runde, graue, durchsichtige, glänzende Kolonien von halbkugeliger Form, bis höchstens 1 mm im Dnrchmesser. Mikroskopisch scharfrandig und feinst granuliert, mit Andeutung radiärer Zeichnung. Nach 2 Tagen erscheinen die Kolonien etwas größer (bis $1^1/_2$ mm) und ein wenig flacher. Nach 4 Tagen ist die Oberfläche der inzwischen noch etwas größer gewordenen Kolonien nicht ganz eben und mattglänzend. Mikroskopisch wird man an der Oberfläche zahlreicher, ganz feiner Runzeln gewahr, die sich zu mehr oder weniger regelmäßigen Figuren zusammenfügen, wobei sie entweder pfeilbündelartig oder sternförmig oder auch palissadenartig angeordnet erscheinen. Nach 5 Tagen treten die Runzeln viel stärker hervor, wodurch die Kolonien makroskopisch ein mattes, fettiges Aussehen erhalten.

Bact. gallinarum (E. Klein):

Kolonien auf Agar: Nach 24 Stunden mittelgroß, rund oder ein wenig gezackt, grau, etwas durchsichtig, mäßig glänzend. Bei Lupenbetrachtung erscheinen die Kolonien unregelmäßig rund oder, und zwar vorwiegend, ausgesprochen weinblattförmig. Die Oberfläche der Kolonien erweist sich als uneben, namentlich bei den blattförmigen geradezu feingebuckelt, besonders gegen den Rand zu. Mikroskopisch erscheinen die Kolonien fein granuliert, in der Peripherie licht, gegen das Zentrum dunkler werdend; in dem mittleren, dichteren Anteil bilden die Granula ein feines Filzwerk. Nach 48 Stunden sind die Kolonien größer, schmutzig-graugelblich gefärbt, bedeutend weniger durchsichtig, matt glänzend, bereits makroskopisch fein granuliert, mit einer kleinen, runden, ganz flachen Kuppe im Zentrum, woselbst die Kolonie dichter und weißer erscheint als in den peripheren Partien. Im durchfallenden Licht sieht man das nicht ganz scharfe, dunkle, runde Zentrum und den wesentlich lichteren, breiten Rand. Am 3. Tage sind die Kolonien bis 5 mm breit, bereits recht opak, nur noch am Rande durchsichtig, schmutzig-graugelblich und mäßig glänzend (mehr als am 2. Tage). Um das opake, im auffallenden Licht weißliche, deutlich erhabene Zentrum liegt eine feinhöckerige, ziemlich breite Zone, die mit einem lichten, mehr oder minder breiten, flach gefalteten Randsaum gegen den Nährboden abfällt. Mikroskopisch ist eine Zeichnung, wegen der dichten, wenig durchsichtigen Beschaffenheit der Kolonien, kaum mehr zu erkennen. Am 4. Tage sind die Kolonien noch opaker, die Randzone etwas breiter, deutlich gefaltet und etwas regelmäßiger gelappt. Der zentrale Teil mit der flachen Kuppe erscheint jetzt ganz leicht eingesunken. Nach 1 Woche sind die Kolonien nicht wesentlich verändert.

Bacterium pullorum:

Kolonien auf Agar: Nach 24 Stunden zarte, kleine, graue, durchsichtige Kolonien von runder Form (kalottenförmig) und glatter, glänzender Oberfläche. Mikroskopisch scharfrandig, gleichmäßig beschaffen, ohne Zeichnung.

Nach 48 Stunden erscheint das Zentrum etwas stärker gewölbt, weißlich gefärbt und etwas dichter, während die periphere Zone nach wie vor recht durchsichtig bleibt. Die Oberfläche ist glatt und etwas weniger glänzend als am Vortage. Mikroskopisch erweist sich das Zentrum der Kolonien ziemlich dunkel und nicht sehr scharf begrenzt; daran anschließend folgt eine lichtere Zone, an die sich ein gleichfalls lichter, zart gefalteter Randsaum von nicht ganz regelmäßiger Begrenzung anschließt. Die ganze Kolonie erscheint mikroskopisch sowohl, als auch bei Lupenbetrachtung, feinst granuliert. Nach 1 Woche erreichen die Kolonien einen Durchmesser von 3 mm, ohne sich in Form und Struktur wesentlich zu ändern; nur erscheinen die vorhin beschriebenen Zonen (Zentrum und die Peripherie mit dem Randsaum) etwas deutlicher am Kolonienrelief ausgeprägt.

In der nachstehenden Tabelle ist das Verhalten der betreffenden Bakterienarten in Bouillon und in Peptonwasser nicht aufgenommen, da dieses nichts Charakteristisches aufweist. Die Bezeichnung „rot“ und „blau“ bezieht sich auf die Reaktion der mit Lackmuslösung versetzten Zuckernährböden. — Schließlich sei bemerkt, daß diese 3 differentialdiagnostisch gegenüber dem Erreger des Hühnertyphus in Betracht kommenden Stämme aus dem Králschen Museum in Wien stammen.

	Bact. typhi gall.	Bact. avisept. (Perroncito)	Bact. gallinarum (Klein)	Bact. pullorum
Beweglichkeit	θ	θ	θ	θ
Gramfärbung	θ	θ	θ	θ
Kolonien au Agar	üppig, sehr charakterist. durch auffallende Ringbildung u. eigenartige Granulierung	weniger üppig, nach einigen Tagen charakteristische feine Runzeln von typischer Anordnung	üppig, vielfach weinblattförmig, opak, feinhöckerig mit einer flachen Kuppe im Zentrum	ziemlich zart, uncharakteristisch
Traubenzucker	kein Gas	kein Gas	kein Gas	Gasbildung
Lackmusmolke	erst rot, dann blau	unverändert	erst rot, dann blau	allmähliche Rötung
Milch	keine Gerinnung bei leicht alkalischer Reaktion	keine Gerinnung bei neutraler Reaktion	keine Gerinnung bei alkalischer Reaktion	keine Gerinnung bei neutraler Reaktion
Gelatine	keine Verflüssigung	keine Verflüssigung	keine Verflüssigung	keine Verflüssigung
Indol	θ	θ	θ	θ
Kartoffel	ziemlich üppiger graugelbl. Rasen	mäßig üppiger bräunlich. Rasen	kein Wachstum	kein Wachstum
Dextrose	rot	rot	rot	rot
Lävulose	„	„	„	„
Galaktose	„	„	„	„
Saccharose	blau	blau	blau	blau
Laktose	„	„	„	„
Maltose	„	„	rot	„
Raffinose	„	„	blau	„
Inulin	„	„	„	„
Glyzerin	„	„	„	rot
Xylose	„	„	rot	blau
Arabinose	„	„	„	rot
Mannit	rot	rot	„	„
Sorbit	blau	blau	blau	blau
Barsiekow I	Gerinnung	unverändert	Gerinnung	unverändert
Barsiekow II	unverändert	„	unverändert	„

Ganz eigenartig ist das serologische Verhalten des Bact. typhi gallinarum. Schon Smith und Ten Broek haben darauf hingewiesen, daß der Erreger des Hühnertyphus vom Eberthschen Typhusbakterium serologisch, und zwar weder durch Agglutination noch durch Komplementbindung zu unterscheiden ist; und in Uebereinstimmung mit diesen Autoren geben Pfeiler und Rhese an, daß das von ihnen beschriebene Bact. typhi gallinarum alcalifac., das mit dem Bact. sanguinarium (Moore) wohl identisch ist, vom Typhusimmunserum bis zur Verdünnung von 1:8000 deutlich agglutiniert wurde. — Meine Untersuchungen haben, im Gegensatz zu den Beobachtungen der genannten Autoren, gezeigt, daß das Bact. typhi gallinarum wohl vom Typhusimmunserum stark beeinflußt wird, daß jedoch die Agglutinationsgrenze weit unter dem Titer des Immunserums liegt, indem verschiedene Hühnertyphusstämme vom Typhusimmunserum mit dem Titer

10000 höchstens bis 1:1600 + agglutiniert wurden. Es ist somit nicht ganz zutreffend, daß der Erreger des Hühnertyphus serologisch vom Erreger des Typhus abdominalis nicht zu unterscheiden ist. — Ueber die positive Beeinflussung des Bact. typhi gallinarum durch die Paratyphusimmunsera, sowie über dessen Verhalten gegenüber den verschiedenen Dysenterieimmunsera geben die im vorigen angeführten Tabellen genauere Auskunft.

Die Bildung von Agglutininen beim Hühnertyphus erfolgt in auffallend kurzer Zeit und erreicht recht hohe Werte. — Ein Huhn, das ungefähr 6 Wochen zuvor Hühnertyphus überstanden hatte, agglutinierte verschiedene Hühnertyphusstämme bis 1:6400 ++. — Ein Huhn (H 5), dessen Blut am Tage der Infizierung (durch Verzehren einer an Hühnertyphus verendeten Maus) Hühnertyphusbakterien in der Verdünnung 1:40 schwach agglutiniert hatte, agglutinierte 7 Tage später, unmittelbar vor seinem Exitus, Hühnertyphusbakterien bis 1:1280, nachdem es bloß 12—15 Stunden (die Nacht über) schwer krank gewesen sein dürfte, so daß das Auftreten der spezifischen Agglutinine, selbst bei Einrechnung des 2-tägigen Prodromalstadiums, in dem das Tier lediglich herabgesetzte Freßlust zeigte, in die Krankheitsdauer immer noch als auffallend frühzeitig bezeichnet werden muß. — Ein Tier, das nach einer kutanen Impfung 3 Tage lang ganz leicht erkrankt war (H 7), zeigte ca. 3 Tage nach erfolgter Genesung einen Widal von 1:2400 +. — Das Serum eines anderen Huhnes (H 4), das 3mal innerhalb von 3 Wochen Kulturen von Bact. typhi gallinarum per os erhalten hatte, ohne zu erkrankeu, besaß am 20. Tage einen Agglutinationstiter von 1:640 für das genannte Bakterium. — Und noch auffallender als dies ist die Erscheinung, daß das Serum eines nach Hühnertyphus rekonvaleszenten Tieres (H 6), abgesehen von dem spezifischen Erreger, auch das Bact. typhi abdominalis und das Bact. paratyphi A agglutinierte, und zwar in viel stärkerem Maße als den Erreger selbst; denn es wurde das Bact. typhi abdominalis bis 1:10000, das Bact. paratyphi A fast bis 1:11000 deutlich agglutiniert, während das Bact. paratyphi B bloß bis zur Verdünnung von 1:400 positiv beeinflußt wurde. — Es dürfte schwer sein, den Grund für dies ganz eigenartige serologische Verhalten beim Hühnertyphus anzugeben; solche Tatsachen beweisen nur die geringe Spezifität der Agglutination und mahnen bei der Beurteilung und Verwertung agglutinatorischer Befunde zur Vorsicht.

Zum Vergleich angestellte Agglutinationsversuche mit dem Bact. cholerae gallinarum, dem Bact. gallinarum (Klein) und dem Bact. pullorum ergaben, daß das erstgenannte vom Typhusimmunserum gar nicht, die beiden anderen jedoch sehr stark, und zwar das Bact. pullorum bis 1:6400, das Bact. gallinarum bis 1:12800 agglutiniert wurden. Paratyphus A-Immunserum agglutinierte das Bact. gallinarum bis 1:400, das Bact. pullorum bis 1:50; Paratyphus B-Immunserum das erstgenannte bis 1:100, das letztgenannte bis 1:50. Das Bact. cholerae gallinarum wurde auch von diesen Immunseris nicht beeinflußt. — Alle 3 Stämme wurden in geringem Maße von Flexner-Immunserum beeinflußt, jedoch nicht von Shiga-Kruse- und Ypsilon-Immunserum. — Rekonvaleszentenserum eines Huhnes nach Hühnertyphus (das gleiche wie vorhin) ließ Hühnercholerabakterien unbeeinflußt, agglutinierte dagegen das Bact. pullorum bis 1:2000, das Bact. gallinarum (Klein) bis 1:1000.

Wie aus diesem eigenartigen Verhalten hervorgeht, büßt die Widal-

sche Reaktion beim Hühnertyphus als diagnostisches Mittel viel von ihrem Werte ein, da ihr positiver Ausfall wohl Hühnercholera ausschließen läßt, jedoch nicht die Hühnerenteritis von E. Klein und die weiße Hühnerruhr.

Was die Infektionswege beim Hühnertyphus anbelangt, so haben meine Versuche gezeigt, daß die Infektion sowohl vom Verdauungstraktus, als auch von der Haut aus erfolgt, wobei allerdings Zustandekommen und Grad der Infektion vielfach von der Virulenz der Bakterien abhängt. Da diese in der Kultur ziemlich bald abgeschwächt zu werden scheint, dürfte es, namentlich per os, nicht immer gelingen, die Tiere — wie dies der Fall H 4 zeigt — krank zu machen. Bei H 4 könnte man freilich daran denken, daß das Huhn durch das zweimalige Verfüttern von Kulturen eines älteren Laboratoriumstammes immunisiert worden war, so daß der 3. Verfütterungsversuch mit einem virulenten, frisch aus dem Tiere (einer Taube) gezüchteten Stamme erfolglos blieb. Für eine Immunisierung per os sprach bei diesem Tiere auch der ziemlich hohe Agglutinationstiter des Serums (1 : 640 +), den das Tier im Laufe der Verfütterungsversuche, ohne zu erkranken, für das Bact. typhi gallinarum erworben hatte. Andererseits dürfte, abgesehen von der Disposition der Tiere, auch die Menge der einverleibten Bakterien eine Rolle beim Zustandekommen der Infektion spielen. So könnte bei H 4 das Mißlingen des 3. Verfütterungsversuches, der mit virulenten Bakterien vorgenommen wurde, auf die relativ geringe Menge des Virus (ca. 2—$2^1/_2$ ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur) zurückgeführt werden. — Der ganz besonders leichte Krankheitsverlauf bei H 7 könnte einerseits auf die geringe Menge des eingeimpften Materials, andererseits auf die abgeschwächte Virulenz des Stammes bezogen werden, zumal wir keinen Grund haben, anzunehmen, daß Infektionen von der Haut aus leichter verlaufen, als Infektionen, die vom Verdauungsapparat aus zustande gekommen sind.

Was eine eventuell erhöhte Disposition der Tiere für die Erkrankung anbelangt, so möchte ich auf den ganz besonders schweren, foudroyant verlaufenen Fall H 5 hinweisen. Bei diesem Tier fand sich bei der Autopsie eine Pilzaffektion des Kropfes, die, wie ich histologisch feststellen konnte, an vielen Stellen zur Erosion des Epithels geführt hatte. Hier war also den Krankheitserregern eine besonders günstige Gelegenheit geboten, in die Blutbahn einzudringen, wozu noch der die Invasion begünstigende Umstand hinzukam, daß das Tier eine ganze Maus, die an Hühnertyphus verendet war, auf einmal verzehrt hat, ein Umstand, der ein besonders langes Verweilen des überaus reichlichen und hochvirulenten Materials in dem bereits pathologisch veränderten Kropf zur Folge hatte.

Unter natürlichen Verhältnissen dürfte die Infektion fast ausschließlich vom Verdauungstraktus erfolgen, wenngleich die kutane Infektion in der Natur sicherlich auch vorkommt.

Für ersteres spricht vielleicht auch der pathologisch-anatomische Befund, indem ich in keinem der sezierten Fälle entzündliche Veränderungen des Darmes, und zwar vor allem des Dünndarmes, vermißt habe. Allerdings muß bemerkt werden, daß auch bei intramuskulärer Applikation der Krankheitserreger, also bei Umgehung des Verdauungsapparates, entzündliche Veränderungen am Darm nicht fehlen, wie ich bei der Taube gesehen habe.

Als Infektionsquelle kommen in erster Linie die Exkremente kranker

Tiere in Betracht, wenngleich ich bemerken muß, daß mir, trotz genauer Untersuchung, der Nachweis des Erregers im Kot oder Darm der Hühner oft nicht gelang.

Die Inkubationszeit des Hühnertyphus betrug bei dem per os infizierten Tier (H 5), wenn ich die dem Ausbruch der schweren Krankheitssymptome vorangegangenen 2 Tage, in denen das Tier bloß herabgesetzte Freßlust zeigte, mit in den Krankheitsverlauf einbeziehe, ungefähr 4 Tage. Ungefähr die gleiche Inkubationszeit zeigte auch das kutan infizierte Tier (H 7). Das gleiche dürfte wohl auch für die spontane Erkrankung der Tiere in der Natur Geltung haben.

Das Ueberstehen der Erkrankung verleiht Immunität gegen neuerliche Infektion, wenigstens für die nächstfolgende Zeit, denn ein Huhn, welches ich ca. 2 Monate nach überstandener Erkrankung teils durch Verfütterung von Kulturen, teils durch intramuskuläre Injektion von 0,5 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur zu infizieren versuchte, blieb gesund, ohne auch nur die geringste Reaktion an der Injektionsstelle zu zeigen. Auch H 7 war nach erfolgter Genesung immun gegen Reinfektion. Näher auf die Frage der Immunität, speziell der praktisch wichtigen Schutzimpfung einzugehen, wie überhaupt den experimentellen Teil der Arbeit auf eine breitere Basis zu stellen, war mir, infolge des durch den Kriegszustand bedingten Mangels an Versuchstieren und Futtermitteln, leider nicht möglich. Immerhin geht aus einem meiner Versuche die beachtenswerte Tatsache hervor, daß es gelingt, durch kutane Einverleibung nicht allzu virulenter Kulturen eine ganz leichte Erkrankung an Hühnertyphus zu erzeugen, die dem Huhn absolute Immunität gegen eine Reinfektion verleiht. Die Nachteile, die ein solches Verfahren aktiver Immunisierung von Tieren in praxi im Gefolge hat, sind mannigfach und von anderen Epizootien her hinlänglich bekannt. Es liegt meinerseits auch gar nicht die Absicht vor, auf Grund eines einzigen Versuches irgendwelche Vorschläge über Schutzimpfung gegen Hühnertyphus zu machen; es sei hier bloß auf die Möglichkeit eines solchen Verfahrens hingewiesen.

Zum Schluß noch einige Worte über die Nomenklatur des Hühnertyphus. 1880 haben Rivolta und Delprato eine Hühnerseuche beschrieben und diese als „Typhus exsudativus gallinarum“ bezeichnet. Wie wir heute wissen, handelte es sich hierbei um eine Epizootie, die wir jetzt allgemein Hühnerpest nennen. Zur Vermeidung von Mißverständnissen halte ich es für angezeigt, die von den genannten Autoren gebrauchte Bezeichnung „Typhus exsudativus gallinarum“ für Hühnerpest ganz fallen zu lassen und als Typhus gallinarum lediglich die im Vorliegenden behandelte Geflügelseuche zu bezeichnen. Auch die von Perroncito in die Literatur eingeführte Benennung der Hühnercholera „epizootisches Hühnertyphoid“ wäre zur Vermeidung von Irrtümern aufzugeben.

Tafelerklärung.

Fig. 1—6 stellen verschiedene Phasen in der Entwickelung einer Kolonie von Bacterium typhi gallinarum auf der Agarplatte dar.

Literaturverzeichnis.

1) Ellermann u. Bang, Experimentelle Leukämie bei Hühnern. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 46.)
2) — —, Idem. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 63.)
3) Friedberger u. Fröhner, Lehrbuch der spez. Pathologie u. Therapie der Haustiere. 7. Aufl. Stuttgart 1908.

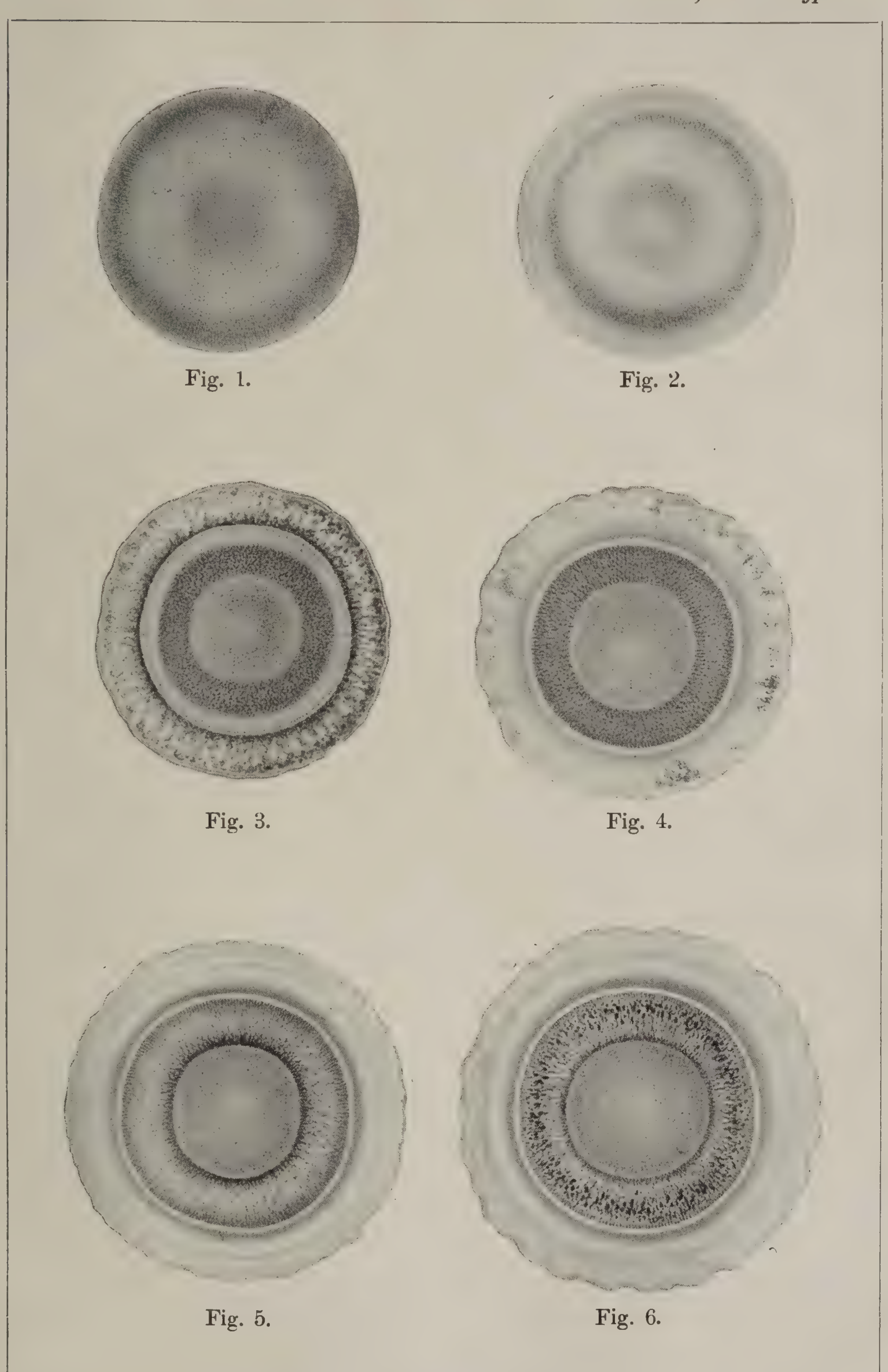


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 3. Fig. 4.

Fig. 5. Fig. 6.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**



4) Greve, Beobachtungen über eine von der Braunschweiger Geflügelausstellung in die Stadt und das Amt Oldenburg eingeschleppte Hühnerseuche. (Deutsch. tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 9. 1901; zit. nach Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 31.)
5) Kitt, Septikämie der Vögel. (Handb. d. pathog. Mikroorg. von Kolle u. Wassermann. Bd. 2. 1913.)
6) Klein, Ueber eine epidemische Krankheit der Hühner, verursacht durch einen Bazillus — Bacillus gallinarum. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 5. No. 21 u. Bd. 6. No. 10.)
7) Moore, Infectious leucaemia in fowls—a bacterial disease frequently mistaken for fowl-cholera. (Ann. Rep. Bur. of Anim. Industry. 1895/96. Washington 1897; zit. nach Baumgarten, Jahresber. über pathog. Mikroorg. Jahrg. 13. 1897 und nach Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. Jena 1913. Bd. 2.)
8) Perroncito, Ueber das epizootische Typhoid der Hühner. (Arch. f. Tierheilk. Bd. 5. 1879.)
9) Pfeiler u. Rhese, Bacillus typhi gallinarum alcalifaciens und die durch ihn verursachte Hühnerseuche. (Mitt. a. d. Kaiser Wilhelm-Instit. f. Landwirtsch. in Bromberg. Bd. 5. 1913; zit. nach Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 58. 1913.)
10) Rivolta e Delprato, L'ornitoiatria o la medicina degli uccelli domestici e semidomestici. Pisa 1880; zit. nach Centanni, Die Vogelpest (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 31. 1902.) u. nach Morpurgo, Italienische Literatur. Lubarsch-Ostertag. Jahrg. 12.
11) Smith and Ten Broek, Journ. of med. Res. Vol. 31. 1915; zit. nach Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 64. 1916.

(G. C.)

Hühnerspirillose in Serbien.

Von Dr. **W. Lentz,**
Assistenten der Rotlauf-Impfanstalt Prenzlau.

Mit 1 Fig. im Text.

Die Hühnerspirillose, deren Erreger, die Spirochaeta gallinarum, von Marchoux und Salimbeni in Rio de Janeiro 1903 entdeckt worden ist, wurde später noch nachgewiesen: in Bulgarien, Rumänien, Aegypten, Tunis, Südafrika, Australien, Indien und auf Cypern.

Im Februar 1918 hatte ich Gelegenheit, diese Geflügelseuche auch in Serbien festzustellen. In einem Geflügelbestande von 11 Hühnern erkrankten in kurzen Zwischenräumen 7 Tiere. Die Krankheit begann mit Appetitlosigkeit und hohem Fieber. Im Anschluß daran stellte sich Schwäche und Apathie ein. Daneben bestand übelriechender Durchfall und mehr oder weniger starke Lähmung der Beine. Der Kamm zeigte zunächst eine auffallende Blässe, später, kurz vor dem Tode, war er tiefblaurot verfärbt. Während bei 5 der erkrankten älteren Hühner Genesung eintrat, verendete ein junger Hahn, ein zweiter mußte notgeschlachtet werden. Die Zerlegung zeigte bei beiden Tieren Schwellung und Erweichung der Milz, fettige Degeneration der Leber, während bei dem verendeten Hahne das Epicardium noch mit leichten Fibrinmembranen bedeckt war.

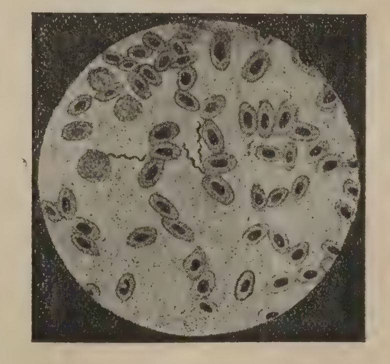


Fig. 1.

In Blutausstrichen des verendeten Hahnes, die ich 6 Stunden nach dem Tode des Tieres anlegte, fand ich Spirochäten (s. Abbild.), die der Spirochaeta Obermeieri des Rückfallfiebers, die ich hier in zahlreichen Blutausstrichen von erkrankten rumänischen Gefangenen feststellen konnte, sehr ähneln. Im Blute des notgeschlachteten Hahnes waren neben spärlichen Spirochäten unzählige kokkenähnliche Gebilde nachzuweisen, die als Zerfallsprodukte der Spirochäten auf der Höhe des Fiebers aufgefaßt werden.

Bemerkenswert bei diesem Seuchengang ist, daß die Krankheit nicht in der warmen Jahreszeit, sondern in einem, für hiesige klimatische Verhältnisse, äußerst strengen Winter auftrat. Der Winter war zwar unterbrochen durch eine etwa 14-tägige warme Periode, während der die Hühner auf einer feuchten Wiese weideten und hierbei wahrscheinlich eine Infektion durch Zecken (Argas miniatus) vermittelt wurde.

Weiterhin bemerkenswert ist, daß, entgegen früheren Feststellungen, die Spirochäten kurz vor dem Tode nicht völlig aus dem Blute verschwinden, sondern daß sie sogar noch 6 Stunden nach dem Tode im Blute von verendeten Tieren nachzuweisen sind. (G. C.)

Ein Fall von Masseninfektion mit Taenia nana als Sektionsbefund.

Von Dr. **Walter Schnell,** Oberarzt d. R.

Bei der Obduktion des rumänischen Kriegsgefangenen Pr. im Kriegslazarett in C. wurde folgender allgemeine Leichenbefund erhoben: Ulceröser Dickdarmkatarrh. Massive Bandwurminfektion des Dünndarms. Chronische käsig-phthisische Herdbildung mit Ulcerationen in beiden Lungenspitzen. Gangränös-käsige, ulceröse Herdbildungen im linken Ober- und Unterlappen, und acinös-nodöse phthisische Herdbildungen, zerstreut in den übrigen Lungenabschnitten. Ausgebreiteter Soor der ganzen oberen Verdauungswege. Allgemeine Atrophie des Fettgewebes und der drüsigen Organe. Atrophie der Körpermuskulatur; hochgradige Atrophie des Herzens. Guter Lipoidgehalt der Nebennieren mit eigenartiger Hautfärbung. Keine Zeichen von Skorbut. Hauptleiden: Abmagerung, Ruhr. Todesursache: frische Lungengangrän.

Der Dünndarminhalt ist gelblich, dickflüssig; bei der Betrachtung mit bloßem Auge ist er dicht durchsetzt von feinen, grauweißlichen Strichen, die filzartig dicht aneinander liegen, sich überkreuzen und verflochten zu sein scheinen. Bei frischer mikroskopischer Untersuchung des Darminhaltes zeigt sich, daß es sich um eine geradezu ungeheure, auf mehrere Tausend zu schätzende Menge eines etwa 6—8 mm langen Bandwurms handelt. In jedem Deckglaspräparat findet sich eine größere Anzahl von ihnen. Sie haben einen einfachen Hakenkranz auf dem Rostellum, 4 Saugnäpfe und zahlreiche Glieder. In den Proglottiden erkennt man reichliche Fett- oder Kalktröpfchen und sehr zahlreiche Eier. Reifezustand und Größe sind ziemlich gleichmäßig. Bei Lupenbetrachtung zeigt sich, daß sich die Tänien vorwiegend in dem gelblichen Darminhalt, weniger in dem der Wand anhaftenden Schleim finden; eine Anzahl hängt der Darmwand an, läßt sich jedoch zum größten Teil leicht

abspülen. Die Haken erinnern einigermaßen an diejenigen von Taenia echinococcus. Die Tänien fehlen ganz im Dickdarminhalt, wo sich auch keine Eier nachweisen lassen. Auch in den Geschwüren werden nirgends Parasiten gefunden.

Bei der Untersuchung ergibt sich, daß es sich um Taenia nana handelt. Taenia nana wurde 1851 von Bilharz in Kairo entdeckt; erst 1885 fanden sich weitere Fälle. Seitdem ist das Vorkommen in einzelnen Fällen erwähnt aus Sizilien, Rußland, Serbien, England, Frankreich, Südamerika, Siam und Japan. In Deutschland fand Leichtenstern 3 Fälle in Köln. Als klinische Erscheinungen werden Durchfälle, Appetitmangel, nervöse Störungen (insbesondere epileptische Anfälle) beschrieben. An der Leiche wurde T. nana einmal von Grassi gefunden; die Tänien hatten sich tief in die Schleimhaut eingebohrt und bedeutende Alterationen im Dünndarm verursacht. Ueber die Art der Entwickelung, sowie den Infektionsmodus ist nichts bekannt; die umfangreichen, von Grassi vorgenommenen Verfütterungsversuche an Ziege, Hund, Hühnchen, Kaninchen, zahlreichen Myriopoden, Mückenlarven, Schaben, Flöhen, Wanzen und Läusen verliefen ergebnislos, ebenso eine Verfütterung am Menschen. In einer späteren Schrift nahm Grassi als wahrscheinlich an, daß das Cysticerkoid sich in der Larve von Tenebrio molitor entwickelt. Die Taenia murina der Mäuse und Ratten hält er, trotz ihrer großen Aehnlichkeit, für eine besondere Art.

In unserem Falle ergab das Krankenblatt, daß Pr. seit über 4 Wochen im Seuchenlazarett C. wegen Ruhr gelegen hatte; irgendwelche nervöse Erscheinungen waren nicht beobachtet worden; bei mehrfachen Stuhluntersuchungen hatten sich niemals Tänienglieder oder Eier gefunden. Da die Infektion anscheinend eine ziemlich frische und wohl einmalige gewesen war, galt es, festzustellen, welches Nahrungsmittel für die Uebertragung verantwortlich gemacht werden könnte. Die Lazarettkost des Pr. war fleichfrei; Pr. konnte sich jedoch zeitweise im Lazarettgarten frei bewegen, und es ist nach den Erfahrungen mit den übrigen dort untergebrachten Rumänen mit der Wahrscheinlichkeit zu rechnen, daß er auf diesen Spaziergängen alles einigermaßen Eßbare im Garten gesammelt hat. Wie mir mehrere seiner rumänischen Zimmergenossen angaben, sind Weinbergschnecken in Rumänien ein sehr beliebtes Gericht und werden in verschiedenen Gegenden auch in rohem Zustande gegessen. Auch von den Lazarettinsassen waren verschiedentlich selbstgesammelte Schnecken roh gegessen worden; ob auch von Pr., erschien den Mitgefangenen wahrscheinlich, war aber nicht mit Sicherheit festzustellen.

Es wurden nun 2 Weinbergschnecken mit reichlichen Mengen von Tänien, die auf Salatblätter aufgestrichen waren, gefüttert; die eine wurde nach 3, die andere nach 5 Wochen seziert und gründlich mikroskopisch untersucht. Es fanden sich weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen. Ebenso negativ verliefen die Verfütterungsversuche an 2 Mäusen, die nach 1 und 5 Wochen seziert und mikroskopisch untersucht wurden. Da der Genuß von irgendwelchen Insektenlarven keineswegs auszuschließen ist, ist also eine sichere Angabe über die Infektionsquelle nicht möglich, wenn auch die Vermutung der Uebertragung durch Schnecken als die wahrscheinlichste erscheint. Die mehrfache Untersuchung des Stuhls der übrigen Lazarettinsassen ergab niemals Tänieneier. Ebensowenig fanden sich Tänien bei der genauen Untersuchung des Dünndarminhaltes von im ganzen 14 kurz darauf sezierten rumänischen Kriegsgefangenen aus demselben Lazarett.

Der Parasitenbefund ist im vorliegenden Falle durchaus als Nebenbefund zu bewerten, der für die Durchfälle nicht verantwortlich gemacht werden kann, denn es bestand im Dickdarm anatomisch eine ausgesprochene Ruhr, während die Parasiten sich nur im Dünndarm fanden. Der bakteriologische Befund war im Dickdarm folgender: Negativ für pathogene Bakterien (wie bei der Mehrzahl der Fälle der betreffenden Ruhrepidemie). Neben Schleimflocken und einzelnen Zelltrümmern sieht man große, plumpe, grampositive Bazillen; viele davon zeigen mittel- und polständige, ovale Sporen. Daneben sieht man einzelne grampositive, schlanke Bazillen mit endständigen, runden Sporen. In mäßiger Anzahl sind auch kleine bis mittelgroße, gramnegative Kurzstäbchen vorhanden; ganz selten sind grampositive Kokken in kurzen Ketten bis zu 8 Doppelgliedern. Im Dünndarm ist der Befund derselbe, jedoch finden sich ein wenig mehr gramnegative Bazillen,

Darmwandschnitte nach Einbettung solcher Stellen, an denen Parasiten festhingen, ergaben nirgends Wandveränderungen; die Befestigung der Tänien war überall nur eine ganz oberflächliche, leicht lösbare.

Für die freundliche Ueberlassung des Falles bin ich Herrn Oberstabsarzt Geh. Rat Prof. Dr. Aschoff zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

Grassi, Die Taenia nana und ihre medizinische Bedeutung. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 1. 1887. S. 97.)
Braun, Parasiten des Menschen.
Leuckhart, Parasiten des Menschen.

(G. C.)

Ueber die geographische Verbreitung von Ancylostoma ceylanicum Looss.

Von **J. E. W. Ihle**, Tierärztliche Hochschule, Utrecht.

Bei der Sektion eines Hundes im Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Utrecht wurden im Dünndarm Strongyliden aufgefunden, welche mir von meinem Kollegen, Herrn Prof. H. Markus, freundlichst zur Untersuchung überlassen wurden. Dieser Hund enthielt außerdem im Oesophagus Spirocerca (Spiroptera) sanguinolenta (Rud.) und im rechten Herzventrikel Dirofilaria immitis (Leidy). Der Besitzer dieses Hundes war so freundlich, mir mitzuteilen, daß der Hund in Deli (Sumatra) geboren und am 12. Sept. 1916 nach Holland gekommen war, wo er am 10. April 1917 starb. Höchstwahrscheinlich wurde der Hund also schon auf Sumatra mit den Strongyliden infiziert, da er nur kurze Zeit in Holland gelebt hat und eine der aufgefundenen Strongyliden nicht in Europa vorzukommen scheint.

Die Untersuchung lehrte nun, daß der Darm 2 Arten von Strongyliden enthielt, und zwar Ancylostoma caninum (Ercolani) (= A. trigonocephalum [Rud.]) und A. ceylanicum Looss (= A. braziliense Faria).

Ich würde diesen Fund nicht veröffentlicht haben, hätte ich nicht in dem Aufsatze von Leiper (p. 335) folgende Bemerkung gefunden: „The common occurrence of the same parasite (A. ceylanicum) in cats and dogs in Bengal and Brazil suggests, that the form will be met with in other parts of the world also. I have re-examined my collections of Ankylostomes from cats and dogs mainly from Africa, but this species

is not represented. A study of the literature suggests, however, that the continuity of distribution is eastward from India.“

A. ceylanicum ist zuerst von Looss (p. 212) aus dem Darm einer Zibetkatze aus Ceylon beschrieben und kommt nach Clayton Lane häufig vor im Hund und in der Katze in Bengalen. Leiper glaubt, aus der Literatur schließen zu dürfen, daß diese Art auch in Hunden in Assam gefunden worden ist. Nach ihm fehlt sie in Afrika, kommt aber in Brasilien vor, da er mit Recht A. brasiliense Faria (1910) für identisch mit A. ceylanicum hält.

Arntz hat gezeigt, daß im Indischen Archipel im Darm des Hundes, außer A. caninum und Uncinaria criniformis (Rud.) (= U. stenocephala Railliet), noch eine andere Form vorkommt, welche die halbe Länge von A. caninum hat und von welcher Arntz sagt (p. 359): „Nader dient onderzocht of dit jonge exemplaren van A. caninum of volwassen van A. ceylanicum zijn.“ Sehr wahrscheinlich haben Arntz Exemplare von A. ceylanicum vorgelegen, da junge Exemplare von A. caninum die charakteristischen Merkmale der Art schon besitzen.

Das Auffinden von A. ceylanicum in einem aus dem Indischen Archipel stammenden Hunde und die Beobachtungen von Arntz bestätigen also die Vermutung von Leiper, daß diese Art auch östlich von Bengalen in Asien verbreitet ist.

Ich möchte über A. ceylanicum und A. caninum noch folgendes bemerken:

Charakteristisch ist für A. ceylanicum der Besitz eines größeren, dorso-lateralen und eines kleineren, ventro-medialen Zahns an jeder Seite des Mundrandes, deren Spitzen ziemlich weit voneinander stehen. Bei meinen Exemplaren ist der Unterschied in der Größe zwischen beiden Zähnen nicht so bedeutend, wie Looss und Faria angeben. A. caninum hat bekanntlich jederseits 3 große Zähne, welche eng nebeneinander stehen.

Wie Faria und Leiper abbilden, endet bei A. ceylanicum die dorsale Rippe der Bursa copulatrix in 2 Aeste 1. Ordnung, welche sich je in 2 Aeste 2. Ordnung spalten. Bei A. caninum spaltet der mediale Ast 2. Ordnung sich wieder in 2 sehr kurze Aestchen. Bei letztgenannter Art geht von der gemeinschaftlichen Basis der lateralen Rippen erst der postero-laterale Ast ab, so daß die medio- und externolateralen Rippen einen kurzen, gemeinsamen Stamm besitzen, genau wie Looss (Taf. 12, Fig. 119) es abbildet; die Entfernung zwischen den Enden der postero-lateralen und der medio-lateralen Rippe ist gleich der Entfernung zwischen den Enden der medio-lateralen und der externolateralen Rippe. Bei A. ceylanicum scheinen die 3 lateralen Rippen meistens an ungefähr derselben Stelle aus der gemeinsamen Basis zu entspringen; die postero-lateralen und medio-lateralen Rippen sind aber einander fast parallel, so daß die Entfernung zwischen ihren Enden viel geringer ist als die zwischen den Enden der medio-lateralen und externolateralen Rippe. Auf der Abbildung von Looss (Taf. 12, Fig. 120) ist dies deutlicher angegeben als auf der von Faria.

Literatur.

Arntz, J. G. Th., Ancylostomiasis. I. Aanteekeningen betreffende het voorkomen op Java. (Veeartsenijk. Bladen v. Ned.-Indië. Bd. 27. 1915.)

Faria, Gomes de, Contribution towards the classification of brazilian Entozoa. III. Ancylostomum brasiliense n. sp. Parasite of cats and dogs. (Mem. do Instit. Oswaldo Cruz. T. 2. 1910.)

Leiper, R. T., The apparent identity of Agchylostoma ceylanicum (Looss, 1911) and Agchylostoma brasiliense (Faria, 1910). (Journ. trop. Med. Hyg. Vol. 16. 1913.)
Looss, A., The anatomy and life history of Agchylostoma duodenale Dub. II. (Rec. School med. Cairo. Vol. 4. 1911.)
Leider mir unzugänglich:
Solanet, E., Agchylostoma conepati. Parasit des Conepatus suffocans. (Inaug.-Diss.) [Buenos Aires]. 1911. (G. C.)

Schutzimpfungen mit abgetöteten Bakterien bei Tierseuchen.

[Aus dem Serotherapeutischen Institut in Krakau.]

Von Prof. **Odo Bujwid.**

I. Mitteilung.

Da die Schutzimpfungen mit abgetöteten Bakterien von Cholera, Typhus und Ruhr eine ausgesprochene, ziemlich lange dauernde Immunität zur Folge haben, so liegt es auf der Hand, daß eine ebenso bequeme, unschädliche und vielversprechende Methode bei verschiedenen Tierseuchen von größter Wichtigkeit wäre. Meine Versuche mit Milzbrand, Geflügelcholera und Schweinerotlauf sind in den letzten 2 Jahren so weit vorgeschritten, daß ich hier einige Resultate mitteilen möchte. Weitere Versuche sind im Gange.

Zunächst sei hier noch hervorgehoben, daß alle Methoden, welche auf der Anwendung lebender Bakterien beruhen, nicht einwandfrei sind, da hier und da eine Infektion vorkommt und eine Weiterverschleppung der Seuche nicht ausgeschlossen ist. So hatte eine vor 20 Jahren von mir vorgenommene Schutzimpfung an Pferden mit einem aus Budapest stammenden Impfstoff die Infektion einiger Pferde zu Folge, weswegen ich nach dieser so unangenehmen Enttäuschung nie wieder Schutzimpfungen gegen Milzbrand an Pferden mit lebendem Impfstoff vorgenommen habe. Bekannt sind die vor 30 Jahren von Metschnikoff gemachten Erfahrungen bei der Masseninfektion von Schafbeständen in Südrußland. Damals sind 4200 Schafe umgestanden. Noch verschiedene andere derartige Mißerfolge haben naturgemäß die Verallgemeinerung der Schutzimpfung bei Tieren gehemmt. Daß es unter diesen Umständen von größter Bedeutung wäre, eine unschädliche andere Methode zur Bekämpfung der Tierseuchen zu finden, ist selbstverständlich. Eine solche wäre z. B. die Anwendung abgetöteter, genau dosierter Bakterienmengen.

Schon vor 3 Jahren habe ich in dieser Zeitschrift eine Methode beschrieben, welche auf gewichtsanalytischem Wege die anzuwendenden Bakterienmengen dosieren läßt[1]) und deren Prinzip ich hier kurz anführen will:

Eine 24—36 Stunden alte Agarkultur wird auf einer analytischen Wage abgewogen. Vermittels einer häkchenartig ausgezogenen Glaskapillare (nicht Platindraht, der Abkratzungen verursacht,) wird eine kleine Menge der Bakterienrasen abgenommen und danach die Kultur wieder rasch abgewogen. Die an dem Kapillarröhrchen haftende Bakterienmasse wird in ein kleines Glasröhrchen mit Bouillon oder isotonischer Kochsalzlösung gebracht und aufgeschwemmt; letztere stammt aus einem 10 ccm messenden, geaichten Glaskölbchen. Man nimmt zunächst 2—3 ccm der Kochsalzlösung in das Glasröhrchen (von der Form einer kurzen, breiten Eprouvette), in welches der abgenommene Bakterienrasen eingebracht wird. Angenommen, nach der Wägung betrage das Bakteriengewicht = 6,5 mg, so entnehme ich aus dem Glaskölbchen mittels der Pipette 3,5 ccm Kochsalzlösung und gieße den Rest der Lösung in das die abgewogenen

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd 77. 1915.

Bakterien enthaltende Glasgefäß hinzu. Da 6,5 mg Bakterien in 6,5 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden, enthält jedes 1 ccm der Aufschwemmung 1 mg der Bakterienmasse. Nach sorgfältigem Umrühren der Aufschwemmung in dem Zylinder und dann nach starkem Durchschütteln in dem Glaskölbchen wird die Aufschwemmung möglichst homogenisiert, so daß man diese Emulsion als Standardemulsion und zur Zählung der Bakterien benutzen kann.

Als Standardemulsion kann die Aufschwemmung zur Bestimmung des Gewichtsquantums der gesamten Bakterienmasse in dem Agarröhrchen oder auf einer Agarplatte dienen. Das mit der Kultur beschickte Röhrchen oder die Platte wird mit einigen Kubikzentimeter Kochsalzlösung begossen, die Agaroberfläche genau abgewaschen. (Auch hier ist kein Platindraht, sondern eine Glaskapillare zur Vermeidung des Abkratzens von Agar zu empfehlen) und alles in einen kleinen Meßzylinder gegossen. Nach dem Durchschütteln mißt man, wie viel von der Mischung nötig ist, um denselben Grad der Trübung zu erzeugen, welcher in der Standardemulsion zum Vorschein kommt. Am besten eignen sich dazu 2 gleich große, dünnwandige Zylinder, deren jeder 6,5 ccm Flüssigkeit enthält, und zwar enthält der erste 6,5 ccm der Standardemulsion, der zweite 6 ccm Kochsalzlösung. Um denselben Opazitätsgrad zu erhalten, werden aus der dicken Emulsion 0,5 ccm zugegossen; jedes 1 ccm der dicken Emulsion enthält dann $2 \times 6{,}5$ mg Bakterien.

Um etwaige Fehler möglichst zu beseitigen, ist es angezeigt, beide Zylinder mit genau demselben Flüssigkeitsquantum bei verschiedener Beleuchtung zu beobachten; man kann dann bei entsprechender Schulung die Fehler bis auf 5 Proz. herabsetzen. Die Kontrolle kann leicht direkt durch Abzählung der Bakterien ausgeführt werden.

Dazu nehmen wir zunächst mittels einer kalibrierten Pipette 1 ccm der Standardemulsion in ein steriles, 10 ccm messendes, mit Marke versehenes Kölbchen und geben dann bis zur Marke Kochsalzlösung hinzu. Es enthält nach heftigem Umschütteln, welches wenigstens 1—2 Minuten dauern muß, 0,1 ccm der Mischung = 0,01 mg Bakterien. Wird dieses Quantum auf einer Agaroberfläche mit einer Glaskapillare oder Platinöse ausgebreitet, dann bekommen wir am folgende Tagen im Thermostaten ein üppiges Kolonienwachstum, welches aber zu üppig ist, um die Kolonien zählen zu können. Infolgedessen nehmen wir aus der 1. Mischung 1 ccm in die Pipette, gießen den Rest der Flüssigkeit aus dem Kölbchen weg und spülen 3—4mal mit steriler Kochsalzlösung aus, wobei der Fehler ein sehr kleiner wird (um alle Bakterien abzuspülen, ist eine wenigstens 6-malige Spülung mit erneuerter Kochsalzlösung nötig), und mischen dann wieder mit 9 ccm steriler Kochsalzlösung. 0,1 ccm dieser Mischung enthält jetzt 0,001 mg der Bakterienmasse. In der 3. und 4. Verdünnung ist es schon möglich, am folgenden Tage einige Bakterienzählungen vorzunehmen, nämlich wenn es sich um große Bazillen oder Hefezellen (Mesentericus, Subtilis, Milzbrand) handelt. Bei den kleinen Geflügelcholerabakterien oder den Rotlaufbazillen muß man meistens eine 4., 5. und 6. Mischung vornehmen.

Auf solche Weise ist es leicht, bei manchen nicht zusammenballenden Bakterien eine Abzählung vorzunehmen, um die Zahl der Bakterien in 1 mg der Kultur zu bestimmen. Selbstverständlich hängt die Genauigkeit der Abzählung von verschiedenen Momenten ab, weswegen man verschiedenartige Kontrollversuche braucht, aus welchen die Durchschnittszahl zu ziehen ist. Immerhin ist es möglich, annähernd richtige Resultate und einige Stützpunkte zu erhalten.

Durchschnittlich enthält somit 1 mg Staphylokokken 100—200 Millionen, 1 mg Typhusbazillen 50—100 Millionen, 1 mg Milzbrand 1—10 Millionen; alles berechnet auf lebende, kultivierbare Keime.

Mit dieser Methode konnte ich das Quantum der lebenden Keime feststellen, welches für verschiedene Tierarten tödlich ist. Es hat sich dabei herausgestellt, daß, während für Mäuse 0,00001 Milzbrandkultur, welche durchschnittlich 4—10 lebende Bakterien enthält, tödlich ist, dies bei Geflügelcholera schon bei 0,0000001 der Fall ist mit 2—4 lebenden Keimen. Auf diese Weise kann man daher das Minimum und Maximum der tödlichen Dosis verschiedener Bakterienabschwächungen bestimmen, und ich konnte damit die allmähliche Abschwächung der Virulenz des Milzbrandbazillus ermitteln, welcher in 0,001 verdünnter Kalibichromatbouillon wuchs.

1. Versuche mit abgeschwächten, abgetöteten Milzbrandkulturen.

Ich habe zunächst während einiger Monate einen virulenten Milz-

brandbazillusstamm in 0,001 Kaliumbichromatbouillon gezüchtet und dabei 2 Abarten von Milzbrandbazillen erhalten, nämlich einen sporogenen und einen asporogenen. Beide töten in ausgewachsenem Zustande eine Maus nur in der kolossalen Dosis von 20 mg lebender Bakterien.

Die asporogenen Bakterien wurden nach der Abtötung in 1-proz. Phenollösung zunächst 4 Mäusen in der Dosis von 20 mg subkutan gegeben, und zwar wurden alle mit 0,0001 mg = 12 lebenden virulenten Bakterien, sowie 2 andere nicht geimpfte infiziert. Die Kontrolltiere standen nach 48 Stunden um, die geimpften dagegen nach 3—5 Tagen; somit schützt eine 20 mg abgetöteter Bakterien enthaltende Dosis nicht gegen eine tötliche Dosis (partieller Schutz).

Danach wurden 8 Mäuse in 5-tägigen Intervallen mit 2 mg abgetöteter Bakterien behandelt. Nach 1 Monat erhielten alle geimpften und 4 ungeimpfte 0,00001 = 4 lebende Keime. Von den 4 ungeimpften sind 3 umgestanden, von den 8 behandelten aber 1. Somit hat eine wiederholte Behandlung eine ziemlich sichere Immunität zur Folge.

In einer 3. Serie von Experimenten hat sich herausgestellt, daß 1 mg Impfstoff bei 2-maliger Wiederholung nicht sicher immunisiert. Bei weißen Mäusen ist daher eine Immunisierung gegen eine tödliche Milzbranddosis möglich durch wiederholte Einspritzung von 2 mg pro dosi.

In einem Bestande von 80 Schweinen habe ich ferner eine prophylaktische Impfung vorgenommen. In dem genannten Bestande waren während 2 Monaten vor der Behandlung 3 Tiere an Milzbrand umgestanden. Nachdem ich den Schweinen 10 mg Impfstoff 2mal in 8-tägigen Intervallen hatte injizieren lassen, ist seit $1^1/_2$ Jahren keine weitere Erkrankung an Milzbrand vorgekommen. Es wäre daher sehr wünschenswert, weitere Versuche iu dieser Beziehung anzustellen.

2. Versuche mit Geflügelcholera.

Weiße Mäuse sind für Geflügelcholerabazillen sehr empfänglich; eine Dosis von 0,0000001, welche 2—4 Bakterien enthält, genügt, um eine Maus zu töten. Nur sind manche Kulturen so klebrig, daß dieselben sich nur schwer homogenisieren lassen, weshalb bei den Versuchen sehr große Fehler manchmal vorkommen. Durch 2-malige Impfung mit 2 mg abgetöteter Kultur lassen sich die Mäuse gegen eine tödliche Dosis immunisieren.

Auch Hühner sind sehr empfänglich und die Dosis letalis minima ist bei einem Huhn etwa dieselbe wie bei einer Maus. Doch lassen sich durch 2-malige Impfung mit 5 mg Impfstoff die Hühner sicher immunisieren, und zwar sogar gegen die 10-fache Dosis letalis, wonach dieselben nur eine starke lokale Reaktion (gangränöser Schorf an der Infektionsstelle) aufweisen. Nach Anwendung des Impfstoffes in einigen Geflügelhöfen, in denen die Geflügelcholera herrschte, hat in allen 5 Fällen die Seuche nach 2-maliger Impfung von 5 mg (in den Brustmuskel oder am Flügel) aufgehört.

3. Versuche mit Rotlaufbakterien.

Der Rotlaufbazlllus ist für weiße Mäuse meist weniger tödlich als Geflügelcholera und Milzbrand. Die abgetöteten Rotlautbakterien sind sogar in sehr großen Mengen harmlos. Ich habe bei Schweinen 5—10 mg abgetöteter Bakterien in 2-maliger Impfung in Beständen angewendet, wo die Seuche herrschte, worauf nach der Impfung keine Erkrankung mehr beobachtet wurde.

Es ist daher angezeigt, in Beständen, wo die Krankheit vorkommt, die abgetöteten Bakterien zusammen mit einem kleinem Quantum Rotlauf-

serum (Serum von gegen Rotlauf immunisierten Pferden) zu injizieren, da es nicht ausgeschlossen erscheint, daß bei einer latenten Infektion eine akute Erkrankung hervorgerufen werden kann. 5 ccm 2—4 normalen Serums genügen pro 50—100 kg Gewicht.

Erwähnen will ich noch, daß nach meinen Beobachtungen die bis jetzt angewandte Methode von Lorenz, welche sich sonst aufs beste bewährt hat, in wenig geübten Händen zu Mißerfolgen Anlaß gegeben hat.

(G. C.)

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen über die bakterizide Wirkung der Metalle (Kupfer und Silber) „in vivo“.

[Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich. (Direktor: Prof. Dr. W. Silberschmidt).]

Von Dr. T. Matsunaga.

Es ist schon lange bekannt, daß einige Schwermetalle gegenüber Bakterienarten keimtötend wirken.

Vor etwa 31 Jahren hat Miller (1) darauf aufmerksam gemacht, daß ein Goldplättchen, das er zur Füllung kariöser Zähne benutzte, keimtötende Wirkung besitze. Diese Tatsache wurde von Behring (2) bestätigt. Er konnte feststellen, daß Silber und Quecksilber ähnliche Eigenschaften aufweisen. Die bakterizide Wirkung der Metalle wurde seither von vielen Autoren untersucht. Neben den angeführten ist noch eine ganze Anzahl von Metallen als bakterizid bekannt, so namentlich Kupfer und Messing, Platin, Blei usw. Vor kurzem hat Th. Messerschmidt (3) eine Zusammenstellung der Literatur über diese Frage veröffentlicht. Er macht in seiner interessanten Arbeit auf den Widerspruch der Resultate der einzelnen Autoren aufmerksam und erklärt dies zum Teil dadurch, daß nicht das Metall als solches, sondern, besonders beim Kupfer, die Salze, welche durch die Zersetzung der Fette (Schweiß) an Kupfermünzen, durch die Bildung von Kupferlaktat oder von anderen Salzen entstehen, bakterizid wirken.

Auffallend ist, daß bei Verwendung von chemisch reinen Metallen die bakterientötende Wirkung viel geringer ist. Die meisten Autoren haben sich bis jetzt mit Versuchen in vitro befaßt und haben vor allem die entwickelungshemmende Wirkung der erwähnten Metalle in festen, zum Teil auch in flüssigen Nährböden geprüft.

Der Zweck der vorliegenden, auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Silberschmidt ausgeführten Arbeit war das Studium der Frage, ob die entwickelungshemmende Wirkung von Kupfer und von Silber auch in vivo, d. h. bei gleichzeitiger Einimpfung von pathogenen Mikroorganismen mit dem zu prüfenden Metall, nachweisbar ist. Zu diesen ersten Versuchen wurde Kupfer und Silber gewählt, weil in neuerer Zeit diese 2 Metalle auch in anderer Hinsicht, so z. B. in bezug auf entwickelungshemmende Wirkung der Kupfergeschosse in Wunden, untersucht worden sind, und weil seit Credé (4) Silber und Silbersalze bei der Bekämpfung der Wundinfektion eine nicht unwichtige Rolle gespielt haben.

Die ersten und zahlreichsten Versuche wurden mit Milzbrandbazillen ausgeführt. Es wurden dann einige weitere Untersuchungen mit Pneumokokken, Diphtherie- und Tetanusbazillen angeschlossen. Es sollte geprüft werden, ob die Wirkung der betreffenden Metalle gegenüber Infektionserregern, wie Milzbrand und Pneumokokken, und gegenüber Toxinbildnern, wie Diphtherie- und Tetanusbazillen, in ähnlicher Weise erfolgt.

Bevor ich zur Beschreibung der einzelnen Versuche übergehe, sei in Kürze die Technik angeführt:

Technik.

1) Als Versuchstiere kamen hauptsächlich Meerschweinchen in Betracht. Es wurden für jede Versuchsreihe ungefähr gleich schwere Meerschweinchen gewählt, von ca. 250 g Körpergewicht. Nur die Versuche mit Pneumokokken wurden an weißen Mäusen ausgeführt.

2) Zu den Versuchen dienten 24-stündige, auf Agar oder auf Blutserum gezüchtete Kulturen von Milzbrand- und von Diphtheriebazillen, die in Bouillon oder in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Die Tetanusbazillen wurden aërob in Bouillon gezüchtet nach Zusatz von Leberstückchen. Die Pneumokokken stammten aus dem Herzblut einer frisch gestorbenen Maus und wurden mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

3) Zu den ersten Versuchen wurden Silber- und Kupferplättchen (technisch, nicht chemisch rein) verwendet. Die betreffenden Stücke, 1—2 qcm groß, wurden vor jedem Versuch abgeschnitten, mit Alkohol gereinigt und durch die Flamme gezogen. Zu den späteren Versuchen dienten Silber und Kupfer in Pulverform, und zwar von Kahlbaum bezogenes, feinstes Pulver. Zur Kontrolle wurde Glas verwendet, und zwar Deckgläschen und feinstes Glaspulver.

4) Nach vorherigem Rasieren wurde das Operationsfeld mit 80-proz. Alkohol gereinigt und gut jodiert. Die ausgeglühten und abgekühlten Metallstücke wurden infiziert, entweder direkt mit 1—2 Tropfen Bazillenaufschwemmung, oder indem eine ganz dünne Watteschicht um das einzelne Stück gewickelt und mit der Aufschwemmung befeuchtet worden war. Es wurde an der Rücken-, bei Diphtherie an der Bauchhaut, ein Schnitt von etwa 2 cm Breite angelegt, mit der Pinzette eine Hauttasche gebildet und das infizierte 4-eckige Metallstück in die Hauttasche hineingebracht. Die Wunde wurde mit Metallklemmen vollständig verschlossen. Bei den Pulverversuchen wurde das sterile Pulver mit einem scharfen Löffel von ungefähr $^1/_2$ ccm Fassungsvermögen aus dem sterilen Röhrchen entnommen und mit einigen Tropfen der Aufschwemmung vermischt. Dieses infizierte „Pulver" wurde dann in die Hauttasche gebracht, die ebenfalls vollständig verschlossen wurde. Das verwendete Kupferpulver nahm die Flüssigkeit nicht gut auf; bei den Pulverversuchen mit Kupfer wurde daher zuerst das Kupfer in die Wunde gebracht und gleich darauf die gleiche Menge Bakterienaufschwemmung, wie in den Parallelversuchen, in die Hauttasche eingeträufelt.

Die Tiere wurden genau beobachtet und möglichst bald nach dem Tode seziert. Bei der Sektion wurde mikroskopisch und kulturell der Krankheitserreger nachgewiesen, um jeden Versuchsfehler auszuschließen.

I. Versuche mit Milzbrandbazillen an Meerschweinchen.

Zu diesen Versuchen wurden im ganzen 68 Meerschweinchen verwendet. Anfänglich wurde mit zu hohen Dosen Bakterienaufschwemmung und nur mit Plättchen gearbeitet, so daß die Unterschiede nicht deutlich und auch nicht regelmäßig zum Vorschein kamen; wir wollen uns daher mit der kurzen Beschreibung der letzten 7 Versuchsreihen begnügen.

1. Serie. Eine Oese einer 24-stündigen Kultur auf Schrägagar wird in 10 ccm Bouillon aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung wird eine Platinöse auf die Oberfläche von je einer Glas-, Silber- und Kupferplatte gleichmäßig ausgestrichen. Die infizierte Platte wurde dann in die frisch angelegte Hauttasche hineingebracht. Im ganzen wurden 6 Meerschweinchen, und zwar je 2 Glas-, Silber- und Kupfertiere, verwendet. Die 2 Kontroll- und die 2 Silbertiere starben nach 36 Stunden, die 2 Kupfertiere nach 60 bzw. 64 Stunden. Bei der Sektion war ein deutlicher Unterschied vor-

handen. Das Oedem war bei den Kontroll-Glastieren sehr stark, bei den Silbertieren anscheinend etwas schwächer und bei den Meerschweinchen mit der Kupferplatte kaum vorhanden. Die Milz war bei den Kontrolltieren stärker, bei den Kupfertieren nur wenig vergrößert. An der Impfstelle konnten zahlreiche Milzbrandbazillen bei den Kontrolltieren, viel weniger bei den Kupfertieren, mikroskopisch und kulturell nachgewiesen werden.

2. Serie. Die Aufschwemmung von Milzbrandbazillen wird nicht mehr direkt ausgestrichen. Die 2 qcm (1 auf 2 cm) großen Plättchen werden mit einer dünnen Schicht entfetteter, sterilisierter Watte bedeckt und die infizierte Flüssigkeit darauf getropft. Wie im vorherigen Versuch, wurden 6 Tiere, je 2 mit Glas-, Silber- und Kupferplatten, infiziert. Von den Kontrolltieren blieb das eine am Leben; das andere starb nach 36 Stunden. Sämtliche Silber- und Kupfertiere gingen zugrunde innerhalb 36—84 Stunden.

3. und 4. Serie. Die mit sterilisierter, entfetteter Watte bedeckten Plättchen werden mit 1 Tropfen Milzbrandaufschwemmung befeuchtet. Die Aufschwemmung ist 2mal stärker verdünnt als im vorherigen Versuch: 1 Oese Agarkultur in 20 ccm steriler Bouillon. Der Versuch wurde 2mal in gleicher Weise wiederholt. Von den 4 Kontrolltieren starben 3 nach 36 Stunden, das 4. nach 60 Stunden. Von den Kupfertieren ging das 1. nach 60 Stunden, 1 nach 71 und 2 nach 108 Stunden zugrunde. Bei den Silbertieren betrug die Lebensdauer 36, 60 und 144 Stunden. 1 Silbertier blieb am Leben.

Wenn auch die 2 letzten Serien einen deutlichen Unterschied zugunsten der Metallplatten ergaben, so schien es doch geboten, deutlichere Resultate anzustreben. Es wurden daher 3 weitere Versuchsreihen mit Glas-, bzw. Silber- und Kupferpulver in der oben angegebenen Weise ausgeführt. Jede Serie zerfällt in 2 Reihen, wobei in der 2. Reihe die Tiere mit nur $1/_5$—$1/_{10}$ der Bakterienmenge der 1. Reihe infiziert wurden. Die Resultate dieser 3 doppelten Versuche fielen überzeugend aus. Von den 6 Kontrolltieren mit Glaspulver ist nur 1 am Leben geblieben, 4 nach 36, und 1 nach 84 Stunden zugrunde gegangen. Ein Kupfertier ist nach 36 Stunden gestorben; die Sektion ergab Pneumonie! Milzbrandbazillen konnten weder in der Hauttasche, noch im Blut nachgewiesen werden. Die übrigen 5 Kupfertiere und die 6 Silbertiere blieben am Leben.

Die Resultate der kurz beschriebenen Versuche mit Milzbrandbazillen sind in Tabelle I (S. 314) zusammengestellt.

Die hier erwähnten 7 Versuchsreihen umfassen 4 Platten- und 3 Pulverversuche. Der Unterschied zwischen den Kontrolltieren, welche Milzbrandbazillen auf Glasplatten, und den Meerschweinchen, welche die Milzbrandbazillen auf Metallplatten erhielten, ist deutlich. Von den 8 Kontrolltieren gingen 6 innerhalb 36 Stunden, 1 nach 60 Stunden an Milzbrand zugrunde, 1 Tier überlebte. Von den mit Silberplatten versehenen Meerschweinchen sind 3 nach 36, 1 nach 48, 2 nach 60, 1 nach 144 Std. gestorben; 1 Versuchstier überlebte. Noch deutlicher ist der Unterschied zwischen den Kupfertieren und den Glasplattentieren. 1 Meerschweinchen mit Kupferplatte ging nach 36, 2 nach 60, 1 nach 71, 2 nach 84 und 1 nach 108 Stunden zugrunde. Das Sektionsergebnis war bei allen Kontrolltieren typisch. Bei den mit Kupfer- und Silberplatten versehenen Meerschweinchen war eine deutliche Verminderung der ödematösen Schwellung, bei den nach längerer Zeit gestorbenen überhaupt kein Oedem mehr nachweisbar. Wir können daraus entnehmen, daß, wenn auch die Unterschiede nicht sehr groß waren, eine deutliche entwickelungshemmende Wirkung bei Verwendung von Silber- und namentlich von Kupferplatten fast regelmäßig auftrat.

Viel deutlicher sind die Resultate bei Verwendung der 2 Metalle in Pulverform. Von den 6 Kontrolltieren mit Glaspulver gingen 5 zugrunde, die 6 Silbertiere blieben am Leben; von den Kupfertieren starb 1 an einer interkurrenten Krankheit (Pneumonie ohne Milzbrandbazillen), die 5 anderen überstanden die Infektion. Die viel günstigeren Resultate bei Verwendung von Metallpulver gegenüber den Metallplättchen erklären

Tabelle I.

Versuche mit Milzbrandbazillen an Meerschweinchen.

Serie		Lebensdauer in Stunden	Serie		Lebensdauer in Stunden
I.	1. Glasplatte	36	V. a)	1. Glaspulver	84
	2. „	36		2. Silberpulver	L
	3. Silberplatte	36		3. Kupferpulver	L
	4. „	36	b)	4. Glaspulver	L
	5. Kupferplatte	84		5. Silberpulver	L
	6. „	60		6. Kupferpulver	36*)
II.	1. Glasplatte	36	VI. a)	1. Glaspulver	36
	2. „	L		2. Silberpulver	L
	3. Silberplatte	48		3. Kupferpulver	L
	4. „	60	b)	4. Glaspulver	36
	5. Kupferplatte	36		5. Silberpulver	L
	6. „	84		6. Kupferpulver	L
III.	1. Glasplatte	36	VII. a)	1. Glaspulver	36
	2. „	36		2. Silberpulver	L
	3. Silberplatte	144		3. Kupferpulver	L
	4. „	L	b)	4. Glaspulver	36
	5. Kupferplatte	71		5. Silberpulver	L
	6. „	108		6. Kupferpulver	L
IV.	1. Glasplatte	36			
	2. „	60			
	3. Silberplatte	36			
	4. „	60			
	5. Kupferplatte	60			
	6. „	108			

Bemerkung: L = bleibt am Leben.
*) Pneumonie.

In den Serien V, VI und VII wurde mit 2 verschiedenen Verdünnungen von Milzbrandbazillen gearbeitet.

sich ohne weiteres durch die bedeutende Vergrößerung der Oberfläche der wirksamen Metallteile.

II. Versuche mit Pneumokokken (Diplococcus lanceolatus) an weißen Mäusen.

Zu diesen Versuchen wurde frisch vom Herzen stammendes Blut einer an Pneumokokken gestorbenen Maus benutzt. 2 Tropfen Herzblut wurden in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, ferner die Milz in 1 ccm Bouillon nach guter Zerstückelung aufgeschwemmt. Beide Aufschwemmungen wurden vermischt. Zu jedem Versuch wurde 1 Tropfen Aufschwemmung verwendet. Im ganzen wurden 9 Tiere infiziert, und zwar 3 Kontrollmäuse, wovon 2 Glaspulver und 1 ein Glasplättchen erhielt, und je 3 Kupfer- und Silbertiere, ebenfalls mit je 2 Pulver- und 1 Plattenversuch. Die 3 Kontrolltiere starben nach 36—44 Stunden, ebenso die 2 Metallplattentiere. Die 2 Mäuse, die Silberpulver gleichzeitig mit den Pneumokokken erhielten, blieben beide am Leben. Von den 2 mit Kupferpulver behandelten Mäusen blieb die eine am Leben, die andere starb nach 60 Stunden. Bei der Sektion waren wiederum gewisse Unterschiede vorhanden. Die Zahl der Diplokokken war bei den Kontrolltieren viel größer, bei dem mit Kupferpulver behandelten, nach 60 Stunden gestorbenen, geringer. Aus Mangel an Tiermaterial konnte der Versuch mit Diplokokken nicht wiederholt werden. Er beweist aber, in Uebereinstimmung mit den Milzbrandversuchen, die deutliche entwickelungshemmende Wirkung von Kupfer und Silber in Pulverform gegenüber den Pneumokokken; in der angegebenen Versuchsanordnung haben aber die mit der Silber- und mit der Kupferplatte gleichzeitig infizierten Mäuse gegenüber den Kontrolltieren keinen Unterschied gezeigt. Die Resultate dieses Versuches sind in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.
Versuche mit Diplococcus lanceolatus Fraenkel an weißen Mäusen.

No.		Lebensdauer in Stunden	No.		Lebensdauer in Stunden
1.	Glaspulver	36	7.	Silberpulver	L
2.	"	44	8.	"	L
3.	Glasplatte	36	9.	Silberplatte	36
4.	Kupferpulver	60			
5.	"	L			
6.	Kupferplatte	36			

Sämtliche Tiere wurden mit derselben Dosis Pneumokokkenaufschwemmung infiziert.

III. Versuche mit Diphtheriebazillen an Meerschweinchen.

Serie 1. Wie bei Milzbrand wurden hier verschiedene Verdünnungen von virulenten Kulturen von Diphtheriebazillen verwendet. 1 Oese einer 24-stündigen Kultur auf Blutserum wurde in 0,5, 5 und 10 ccm Bouillon verdünnt. Die Versuchstiere erhielten je 2 Tropfen einer jeden Aufschwemmung, so daß sie mit $^1/_{10}$, $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$ Oese der ursprünglichen Kultur infiziert waren. Die Versuche wurden hauptsächlich mit Pulver vorgenommen. Aehnlich wie bei den Milzbrandversuchen, wurde Glas- und Silberpulver im scharfen Löffel mit 2 Tropfen der Aufschwemmung von Diphtheriebazillen, entsprechend $^1/_{10}$, $^1/_{50}$, $^1/_{100}$ Oese, vermischt; das Kupferpulver wurde in die Hauttasche gebracht und die Bazillenaufschwemmung direkt eingeträufelt. Die 3 ersten Versuchsreihen sind eindeutig. Die Kontrolltiere starben, entsprechend den verschiedenen Mengen, nach 43, 67 und 156 Stunden. Alle 6 Metallpulver-Tiere blieben am Leben. — Gleichzeitig mit diesen Versuchen wurden 4 weitere Meerschweinchen mit Kupferplatten und Silberplatten in der früher angegebenen Weise infiziert. Die 2 Kupfertiere blieben am Leben; die 2 Silbertiere gingen nach 156 und 180 Stunden zugrunde, d. h. mit einer deutlichen Verspätung. Die Sektionsergebnisse weisen auch bei den gestorbenen Silbertieren geringere Veränderungen auf als bei den Kontrolltieren.

2. Serie, Aufschwemmung 1. 2 Tropfen Kondenswasser mit einer dichten Aufschwemmung frischer 24-stündiger Kultur auf Blutserum werden mit 20 Tropfen Bouillon vermischt, das Kondenswasser also 10-fach verdünnt. Von dieser Aufschwemmung erhalten 3 Tiere 3 Tropfen, entsprechend $^1/_7$ Tropfen Kondenswasser.

Aufschwemmung 2. 0,25 ccm Kondenswasser wurden mit 4 ccm Bouillon vermischt und 1 ccm dieser Aufschwemmung mit 1 ccm Bouillon verdünnt, gleich 32-fache Verdünnung. Zu jedem Versuche wurden 3 Tropfen verwendet, d. h. 0,003 ccm.

3 Tiere werden mit Aufschwemmung 1, = $^1/_7$ Tropfen, 5 Tiere mit Aufschwemmung 2, = 0,003 ccm Kondenswasser, infiziert; die 2 Kontrolltiere gleichzeitig mit Glaspulver, von den übrigen je 2 mit Metallpulver und 1 mit Metallplatte. Die 2 Kontrolltiere gehen nach 46 und nach 108 Stunden zugrunde. Die 6 Metalltiere bleiben am Leben. Die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.
Versuche mit Diphtheriebazillen an Meerschweinchen.

Serie			geimpfte Dosis Kultur	Lebensdauer in Stunden
I.	1.	Glaspulver	$^1/_{10}$ Oese	43
	2.	Silberpulver	"	L
	3.	Kupferpulver	"	L
	4.	Glaspulver	$^1/_{50}$ Oese	67
	5.	Silberpulver	"	L
	6.	Kupferpulver	"	L
	7.	Glaspulver	$^1/_{100}$ Oese	156
	8.	Silberpulver	"	L
	9.	Kupferpulver	"	L
	10.	Kupferplatte	$^1/_{10}$ Oese	L
	11.	Silberplatte	"	180
	12.	Kupferplatte	$^1/_{50}$ Oese	L
	13.	Silberplatte	"	156

Serie			geimpfte Dosis Kultar	Lebensdauer in Stunden
II.	1.	Glaspulver	$^1/_7$ Tropfen	46
	2.	Silberpulver	"	L
	3.	Kupferpulver	"	L
	4.	Glaspulver	0,003 ccm	108
	5.	Silberpulver	"	L
	6.	Kupferpulver	"	L
	7.	Silberplatte	"	L
	8.	Kupferplatte	"	L

Bemerkung: L = bleibt am Leben.

Die hier kurz beschriebenen Versuche mit Diphtheriebazillen haben ein völlig eindeutiges Resultat ergeben. Bei gleichzeitiger Einbringung von Silber- und Kupferpulver mit einer bestimmten Menge Diphtheriebazillen sind Meerschweinchen imstande, die mindestens 100-fach tödliche

Menge Kultur zu ertragen. Alle Kontrolltiere sind gestorben, verschieden rasch, je nach der injizierten Menge. Bei allen konnten Diphtheriebazillen an der Injektionsstelle nachgewiesen werden. Sämtliche mit Kupferpulver und mit Silberpulver versehenen Tiere haben die Infektion mit virulenten Diphtheriebazillen überstanden. Von den mit Metallplatten ausgeführten Versuchen sind alle 3 mit Kupfer günstig ausgefallen. Von den 3 Silberplattentieren sind 2, allerdings bedeutend später als die Kontrolltiere, gestorben.

IV. Versuche mit Tetanusbazillen an Meerschweinchen.

Verwendet wurde eine mehrtägige Bouillonkultur mit Organstückchen (Leberbouillon), deren hohe Virulenz durch Vorversuche bestimmt worden war.

Serie 1. 3 Tropfen einer 3-tägigen Bouillonkultur von Tetanusbazillen wurden direkt mit Pulver vermengt, oder beim Kupfertier direkt in die Hauttasche gebracht. In einer 2. Reihe wird dieselbe Kultur 10mal mit Bouillon verdünnt und davon je 3 Tropfen, entsprechend $^{3}/_{10}$ Tropfen Kultur, zur Infektion der Meerschweinchen verwendet. Jede Serie umfaßt 1 Glas-, 1 Silber- und 1 Kupferpulvertier.

Das mit 3 Tropfen Kultur infizierte Glaspulvertier geht nach 18 Stunden zugrunde. Beide Metalltiere sterben ebenfalls, das Kupfertier nach 36 Stunden und das Silbertier nach 60 Stunden. In der 2. Reihe stirbt das Kontrolltier mit Glaspulver nach 36 Stunden, beide Metallpulvertiere erst nach 156 Stunden, d. h. mit einer Verspätung von 120 Stunden gegenüber den Kontrolltieren. Beide Tiere zeigten einige Tage vor dem Tode die charakteristischen Krämpfe.

Serie 2. Erste Aufschwemmung 0,5 ccm derselben Kultur von Tetanusbazillen mit 5 ccm Bouillon verdünnt. Zweite Verdünnung: von Verdünnung 1 werden 0,2 ccm mit 1,8 ccm steriler Bouillon vermischt. Jedes Tier erhält mit dem Pulver 3 Tropfen der einen oder der anderen Verdünnung, d. h. $^{3}/_{10}$ oder $^{3}/_{100}$ Tropfen der ursprünglichen Kultur. Jede Reihe umfaßt wiederum je 1 Glas-, 1 Silber- und 1 Kupferpulvertier. Das Kontrolltier der 1. Reihe geht nach 36, dasjenige der 2. Reihe nach 60 Stunden zugrunde. Es sterben nach 60 Stunden das Silber- und das Kupferpulver-Meerschweinchen der 1. Reihe. Am 5. Tage zeigte das mit Silberpulver behandelte Meerschweinchen der 2. Serie noch keine Erscheinungen; das mit Kupfer hat leichten Tetanus. Beide Tiere bleiben am Leben.

Tabelle IV.
Versuche mit Tetanusbazillen an Meerschweinchen.

Serie		Impflösung	Lebensdauer in Stunden	Serie		Impflösung	Lebensdauer in Stunden
I.	1. Glaspulver	3 Tropf. Kult.	18	II.	1. Glaspulver	$^{3}/_{10}$ Tropf. Kult.	36
	2. Silberpulver	3 „ „	60		2. Silberpulver	$^{3}/_{10}$ „ „	60
	3. Kupferpulver	3 „ „	36		3. Kupferpulver	$^{3}/_{10}$ „ „	60
	1. Glaspulver	$^{3}/_{10}$ „ „	36		1. Glaspulver	$^{3}/_{100}$ „ „	60
	2. Silberpulver	$^{3}/_{10}$ „ „	156		2. Silberpulver	$^{3}/_{100}$ „ „	L
	3. Kupferpulver	$^{3}/_{10}$ „ „	156		3. Kupferpulver	$^{3}/_{100}$ „ „	L*)

*) leichte tetanische Krämpfe; erholte sich.

Die 2 mit verhältnismäßig hohen Dosen Tetanuskulturen ausgeführten Versuchsreihen ergeben, bei entsprechender Abstufung, für Silber- und für Kupferpulver eine deutliche entwickelungshemmende Wirkung.

Zusammenfassung.

Die in vorliegender Arbeit beschriebenen Versuche bezweckten die Feststellung der entwickelungshemmenden Wirkung in vivo von metallischem Kupfer und Silber gegenüber verschiedenen Bakterienarten. Mit Ausnahme der ersten Versuche, bei denen eine zu hohe Dosis Milzbrandbazillen zur Infektion diente und die Unterschiede nicht deutlich waren, sind sämtliche Resultate mitgeteilt. Es ließ sich eine deutliche Verlangsamung der Infektion in einer Anzahl von Versuchen mit Milzbrand- und mit Diphtheriebazillen bei Verwendung von Metallplättchen

nachweisen. Viel deutlicher ist aber die entwickelungshemmende Wirkung der Metalle in Pulverform. Silber und Kupfer sind imstande, die 4 geprüften Bakterienarten, bei entsprechender Dosierung, in vivo in ihrer Entwickelung zu hemmen. Es wurde absichtlich mit verhältnismäßig hohen Dosen gearbeitet. Aber auch bei der innegehaltenen Versuchsanordnung sind die Resultate überzeugend. Milzbrandbazillen, die, mit Glaspulver vermischt, in die Hauttaschen von Meerschweinchen eingeführt wurden, töteten die Versuchstiere in 36 Stunden; dieselbe Menge virulenter Milzbrandkeime wird ohne weiteres ertragen bei Verwendung von Silber- und Kupferpulver.

Die Versuche mit Pneumokokken an Mäusen sind ebenfalls überzeugend. Die mit Silber- und mit Kupferpulver gleichzeitig behandelten Tiere überlebten oder starben mit einer deutlichen Verspätung gegenüber dem Kontrolltier. Auch hier erwies sich die Metallplatte als viel weniger wirksam.

Besonders deutlich läßt sich die Wirkung des Metalles gegenüber Diphtheriebazillen nachweisen. Eine Dosis, die mindestens der 10-fach tödlichen entspricht, wird anstandslos ertragen bei gleichzeitiger Einbringung von Silber- oder von Kupferpulver in die Wunde. Die Metallplattenversuche haben auch eine deutliche entwickelungshemmende Wirkung gezeigt. Wie zu erwarten, sind die Versuche mit Tetanus bei der gewählten Versuchsanordnung (sehr hohe Dosen) nicht so glänzend ausgefallen. Immerhin ist auch hier, wenn nicht allzu große Mengen verwendet werden, eine deutliche Verlangsamung des Verlaufs, mitunter auch eine Lebensrettung zu konstatieren.

1) Kupfer und Silber zeigen eine deutliche entwickelungshemmende Wirkung gegenüber Milzbrand- und Pneumokokkeninfektion in vivo. Diese entwickelungshemmende Wirkung ist besonders deutlich bei Verwendung des Metalls in Form feinsten Pulvers.

2) Eine sehr ausgesprochene entwickelungshemmende Wirkung haben beide Metalle auch gegenüber Diphtheriebazillen. In unseren Versuchen ließ sich ferner eine sehr starke Verlangsamung, in 1 Falle eine völlige Hemmung der Entwickelung von Tetanus unter der Einwirkung der erwähnten Metallpulver nachweisen.

Die vorliegenden Versuche in vivo ergänzen die zahlreichen Untersuchungen in vitro und liefern eine experimentelle Grundlage für die Verwendung von Metallpulvern bei der Wundbehandlung.

Literaturverzeichnis.

1) Miller, Verhandl. d. Deutsch. Odontolog. Gesellsch. Bd. 1. 1889. H. 2.
2) Behring, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1892, u. andere Arbeiten.
3) Messerschmidt, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82. 1918 (gutes Literaturverzeichnis).
4) Credé u. Beyer, Silber und Silbersalze als Antiseptika. Leipzig (Vogel) 1896.
5) Thiele u. Wolf, Arch. f. Hyg. Bd. 34. 1899.
6) Ficker, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29.
7) Israel u. Klingmann, Virchows Arch. Bd. 147.

(G. C.)

Zur Verbilligung und Verschärfung der Indolreaktion.

[Aus der bakteriologischen Untersuchungsstelle des beratenden Hygienikers einer Armee (Oberstabsarzt d. Res. Prof. Neißer).]

Von Prof. **E. Pringsheim.**

Es darf als sichergestellt betrachtet werden, daß dem Nachweis der Indolbildung für die Differenzierung der Bakterienarten eine große Bedeutung zukommt und daß die Ehrlich-Böhmesche Paradimethylamidobenzaldehydreaktion die beste Methode des Nachweises ist. Ihrer allgemeinen Einbürgerung in den bakteriologischen Untersuchungsämtern stellte sich schon in Friedenszeiten der Umstand hindernd in den Weg, daß die bisher verwendeten Nährlösungen, Bouillon und Peptonwasser, die Indolbildung nicht immer in genügender und gleicher Stärke ermöglichten, oder daß diese Nährlösungen gelegentlich schon an sich leichte Verfärbungen mit den Reagentien gaben. Während des Krieges kommt nun noch hinzu, daß die Verwendung der am zuverlässigsten befundenen Fleischwasserbouillon nicht in Betracht kommt und daß das Ehrlich-Böhmesche Reagens Alkohol enthält, mit dem gespart werden muß. Es wurde mir daher die Aufgabe gestellt, eine Nährlösung und ein Reagens zu finden, die den herrschenden Verhältnissen Rechnung tragen. Nun kann der Aethylalkohol durch den weniger knappen Methylalkohol [1]) ersetzt werden, etwa nach folgendem Rezept:

Paradimethylamidobenzaldehyd	5 g
Methylalkohol	50 ccm
Salzsäure, konzentriert	40 ccm

davon 0,2 (= 5 Tropfen) für 3 ccm Nährlösung und 0,5 ccm einer gesättigten Kaliumpersulfatlösung. Ist die Indolbildung stark, so tritt die Reaktion schon in der Kälte ein, wenn die Kulturflüssigkeit mit den obigen Lösungen versetzt wird. Bei negativem Ergebnis wird man aber der Sicherheit halber noch erwärmen.

Was nun die Nährlösung anbelangt, so soll Peptongegenwart für die Indolbildung unerläßlich sein (Gotschlich, in Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 1 S. 114), und zwar wird eine 2-proz. Lösung empfohlen. Mit der Peptonmenge aus Gründen der Sparsamkeit erheblich hinunterzugeben, empfiehlt sich in der Tat nicht. Aber auch in Peptonwasser ist Wachstum und Indolbildung nicht immer ausreichend. Der Zusatz des jetzt erhältlichen Fleischextraktes zur Verbesserung des Wachstums bewährt sich nicht, weil die Indolbildung dadurch zuweilen herabgesetzt wird. Zucker zu demselben Zweck ist ganz unbrauchbar, weil dann bekanntlich kein Indol entsteht.

Wir prüften nun zunächst eine Lösung von Pferdeserum in physiologischer Kochsalzlösung, in der aber Coli-Bakterien nur schwach wachsen und keine nachweisbaren Mengen von Indol bilden, entsprechend ihrem Unvermögen, Eiweißstoffe anzugreifen. Es wurde nun versucht, den 1. Akt — den Angriff des Eiweißes — durch ein anderes Bakterium ausführen und danach Coli darin wachsen zu lassen, das dann vielleicht Indol bilden könnte. Natürlich konnte als 1. Bakterium nicht ein solches benutzt

1) Uebrigens ist der Methylalkohol auch für die Tuberkelbazillenfärbung mit Erfolg zu verwenden, nicht aber für die gewöhnliche Gram-Färbung.

werden, das (wie z. B. Bac. proteus X 19) selbst schon Indol bildet.

Am besten bewährten sich einige Arten aus der Gruppe der aëroben Sporenbildner, zu der die Heu- und Kartoffelbazillen gehören, und unter diesen der Bacillus mesentericus vulgatus.

Wird eine Lösung von $2^1/_2$ Proz. Pferdeserum (das mit Chloroform konserviert sein kann) in physiologischer Kochsalzlösung sterilisiert, so entsteht eine leicht opalisierende Flüssigkeit, die, mit Bac. mesentericus beimpft, in 3—4 Tagen im Brutschrank völlig geklärt ist. Die Bakterien bilden eine zusammenhängende, beim Schütteln zu Boden sinkende Haut, von der die fast wasserklare Lösung abgegossen, filtriert und in Röhrchen an 3 aufeinander folgenden Tagen je 1 Stunde im Dampftopf sterilisiert wird. In ihr wachsen Coli-Bakterien unter Trübung und sehr starker Indolbildung, wie man sie in Peptonwasser kaum je bekommt. Die Stärke der Reaktion steigt noch, wenn die Serummenge, z. B. bis auf 10 Proz., hinaufgesetzt wird, was aber für praktische Zwecke nicht notwendig ist.

Wir haben hier einen eigenartigen Fall des Handinhand-Arbeitens zweier Bakterien vor uns, indem die Kartoffelbazillen den Eiweißabbau beginnen, ohne ihn weiterzuführen, die Coli-Bakterien ihn fortsetzen, ohne das Eiweiß selbst angreifen zu können. Das kann nach 2 Richtungen hin von Belang sein: einmal gibt es vielleicht ein Merkmal ab, um Bakterien abzugrenzen, denen nur diese vorbereitende Fähigkeit zukommt, dann aber kann es für die Eiweißchemie wichtig sein, diesen stufenweisen Abbau zu beherrschen.

Es war nun von Interesse, ob auch das käufliche Pepton sicc. Witte durch den Kartoffelbazillus weiter aufgespalten und für die Zwecke der Indolreaktion geeigneter gemacht werden kann, so daß unter Verwendung kleinerer Mengen auch am Pepton gespart werden könnte. Deshalb wurde nunmehr 1-proz. Peptonwasser mit Bac. mesentericus beimpft. Er wuchs hierin unter Bildung einer schwachen Haut recht gut; in der klar filtrierten Lösung bewirkten Coli-Bakterien eine leichte Trübung und sehr starke Indolreaktion, welche die in unvorbereitetem Peptonwasser weit übertraf. Danach kommen also, außer dem Pepton, noch weitere Abbaustufen des Eiweißes als Muttersubstanzen für die Indolbildung durch Coli in Betracht. Entsprechend diesen Ergebnissen, wird die Indolbildung durch Coli-Bakterien auch in Fleischextrakt-Pepton-Bouillon durch vorheriges Wachstum von Kartoffelbazillen erheblich verbessert. In einer solchen Lösung steigt die Rotfärbung bis zu der von Rotwein. Außerdem wachsen darin Typhus-, Paratyphus A- und B-Bakterien, Ruhrstämme usw. unter starker Trübung, was bei Peptonwasser nicht so deutlich der Fall ist. In ihr sehen wir daher die günstigste Nährlösung für die Indolbildung; auch ist eine Verdünnung der durch den Kartoffelbazillus vorbereiteten Lösung bis auf das 4-fache ohne zu starke Herabsetzung des Wachstums und der Indolbildung statthaft.

Bei gleichzeitiger Einsaat von Kartoffel- und Coli-Bakterien, die für den Laboratoriumsgebrauch bequemer wäre, in Serumlösung tritt Indolbildung auf, doch erst nach 2 bis mehreren Tagen, wenn das Eiweiß durch die proteolytischen Enzyme genügend abgebaut ist, während in einer durch den Bac. mesentericus vorbereiteten Serumlösung Coli-Bakterien schon nach 15 Stunden eine gute Indolreaktion geben. In Peptonwasser und Fleischextraktbouillon wird die Indolproduktion der Coli-Bakterien durch gleichzeitige Impfung von Kartoffelbazillen nicht merklich verstärkt. Auch wird der die Indolbildung hindernde Zusatz von Zucker durch die Kartoffelbazillen nicht unschädlich gemacht. Es sei zum

Schluß ausdrücklich betont, daß die Indolbildung in der mitgeteilten Lösung innerhalb 16 Stunden so deutlich auftritt, daß eine längere Bebrütung, wie besondere Versuche bei Nichtindolbildnern ergaben, zwecklos ist. Versuche, die Aufspaltung des Peptons durch käufliche Fermente ausführen zu lassen, konnten aus äußeren Gründen nicht angestellt werden.

Zusammenfassung.

Aus Gründen der Ersparnis von Alkohol und Pepton, sowie zur Erzielung sehr starker Reaktionen bei völlig negativer Kontrollprobe wird für die Indolreaktion empfohlen:

1) als Substrat: gewöhnliche Fleischextraktbouillon [Pepton 1 Proz., Fleischextrakt 1 Proz., NaCl 0,5 Proz., schwach alkalisch gemacht]; Beimpfung mit Kartoffelbazillen[1]) in Kölbchen und Bebrütung während 5 Tagen bei 37°, vorsichtig abgießen, durch Papier filtrieren und mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnen bis 1:3, in Röhrchen zu etwa 3 ccm abfüllen und 2 mal 1 Stunde sterilisieren.

2) als Reagentien; die Ehrlich-Böhmeschen Reagentien in folgender Zusammensetzung:

Paradimethylamidobenzaldehyd	5,0
Methylalkohol	50,0
HCl, konz.	40,0

davon zur Reaktion 5 Tropfen, + 10 Tropfen Kaliumpersulfatlösung (wässerig, gesättigt). (G.C.)

1) Zur Gewinnung des Bacillus mesentericus hält man Kartoffelscheiben mit der Schale einige Sekunden in kochendes Wasser und bebrütet sie dann in einer Petri-Schale. Von den entstehenden faltigen Bakterienrasen wird nach 2 Tagen eine Nadelspitze in Kochsalzlösung kurz aufgekocht und davon auf Agarplatten ausgestrichen.

Inhalt.

Braun, H., u. Salomon, R., Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil u. Felix). Ihr Verhältnis zueinander und zu Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen, S. 243.

Bujwid, Odo, Schutzimpfungen mit abgetöteten Bakterien bei Tierseuchen. I. Mitteilung, S. 308.

Eisenberg, Philipp, Ueber Niveaubildung bei aërophilen Sporenbildnern und denitrifizierenden Bakterien, S. 209.

Engelsmann, R., Ueber den Nachweis der Tuberkelbazill. in Lumbalpunktaten, S. 220.

Flatzek, A., Ueber ein bewegliches, dem Milchsäurestreptococcus (Streptococcus acidi lactici) nahestehendes Bakterium, S. 234.

van Hoogenhuijze, C. J. C., Zur Aetiologie des Fleckfiebers, S. 258.

Ihle, J. E. W., Ueber die geographische Verbreitung von Ancylostoma ceylanicum Looss, S. 306.

Knorr, M., Bacillus teras, ein aus Erde und gleichzeitig aus Punktionsflüssigkeit bei Hämatopneumothorax isolierter Anaërobier, S. 225.

Kraskowska, L., u. Nitsch, R., Zur Morphologie der Streptokokken, S. 264.

Kraus, Erik Johannes, Zur Kenntnis des Hühnertyphus, S. 282.

Lentz, W., Hühnerspirillose in Serbien, S. 303.

Matsunaga, T., Experimentelle Untersuchungen über die bakterizide Wirkung der Metalle (Kupfer und Silber) „in vivo", S. 311.

Pfeiler, W., u. Rehse, A., Zur Feststellung des Milzbrandes an exhumierten Kadavern mit Hilfe der Präzipitationsmethode, S. 240.

Pringsheim, E., Zur Verbilligung und Verschärfung der Indolreaktion, S. 318.

Saul, E., Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren. XXI, S. 270.

Schnell, Walter, Ein Fall von Masseninfektion mit Taenia nana als Sektionsbefund, S. 304.

Wöhlisch, E., Untersuchungen über Typhus- und Paratyphusimmunität in ihrer Beziehung zu bakteriziden Stoffen des inaktivierten Menschenserums, S. 217.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 5.

Ausgegeben am 12. Dezember 1918.

Untersuchungen über die Keimung von Bakteriensporen.

Von Prof. Dr. **Hugo Preisz.**

Mit 1 Tafel.

Was man derzeit über die Keimung von Bakteriensporen weiß, ist recht wenig zu nennen. Man sah, daß Sporen, wenn sie von der Stätte ihrer Entstehung unter Bedingungen versetzt werden, die ihre Auskeimung ermöglichen, bald verschwinden und an ihrer Stelle junge Zellen erscheinen, die den ausgebildeten Bakterien bereits ähnlich sehen und oft noch an ihrem Leibe die Hülle der Spore tragen, der sie entschlüpft sind, wie etwa einem allerjüngsten Hühnchen die Schale des Eies noch anhaftet. Auch ich habe solches gesehen und abgebildet. Und doch ist es mehr als wahrscheinlich, daß sich in der Spore von dem Moment an, wo sie sozusagen aus dem Schlummer erwacht, bis zu jenem Zeitpunkte, wo sie als junges Stäbchen aus der Sporenkapsel schlüpft, verwickelte Vorgänge abspielen, die unserer Beobachtung nur der Kleinheit des Objektes wegen und infolge der Begrenztheit des Auflösungsvermögens unserer heutigen Mikroskope schwer zugänglich sind.

Auf solche subtilere Vorgänge bei der Sporenkeimung wurde meine Aufmerksamkeit durch eigentümliche Bilder gelenkt, die ich bereits seit vielen Jahren an Sporen der verschiedensten Bakterien gesehen habe, und die, wie ich glaubte, mit dem Keimungsprozeß der Sporen zusammenhängen müssen.

Ich bediente mich bei den zu beschreibenden Untersuchungen ausschließlich der vitalen Färbung mit sehr verdünnten Fuchsinlösungen und führte sie derart aus, daß ich mit der Nadelspitze eine Spur des Untersuchungsmaterials am Objektträger mit ein wenig (einige Platinösen) Farblösung zerrieb, nachher mit dem Deckglas bedeckte und letzteres mit Filtrierpapier fest anpreßte. Als Färbelösung diente mir entweder die Ziehl-Neelsensche Lösung (100 ccm 5-proz. Karbolsäure + 10 ccm einer gesättigten, alkoholischen Fuchsinlösung) oder eine wässerig-alkoholische Fuchsinlösung (2 ccm konzentr. alkohol. Fuchsinlösung + 10 ccm konzentr. Alkohol + 10 ccm dest. Wasser). Aus diesen Lösungen wurden stets vor dem Gebrauch die verdünnten Lösungen hergestellt, indem auf je 1 ccm dest. Wassers, je nach Bedarf, 1—5 Tropfen der Farblösung genommen wurden; die Färbbarkeit des verschiedenen Materials ist nämlich zuweilen recht verschieden.

In solch dünnen Lösungen werden die vegetativen Bazillenformen (Oidien) durchaus nicht sogleich und sämtlich abgetötet, wovon ich mich manchmal an Stäbchen überzeugen konnte, die sich nicht nur in der Richtung ihrer Längsachse, sondern um diese selbst in beiden Richtungen sehr lebhaft rotierend bewegten, allerdings nur eine gewisse Zeit lang.

Betrachtet man Sporen, so wie sie sich in älteren Kulturen finden, wo sie entstanden sind und in der Regel nicht auskeimen, so erscheinen sie

zumeist als ganz einfache Gebilde, die aus dem stark refringenten, eigentlichen Sporenkörper (Glanzkörper) und einer diesen umgebenden, nach außen durch eine scharfe Linie konturierten Schale bestehen. Diese Sporenschale ist, abgesehen davon, ob der Glanzkörper rund, oval oder stäbchenförmig ist, in einer Richtung zumeist abgeflacht, oft schmiegt sie sich bei runden Sporenkörpern dem Aequator, bei länglichen aber der langen Fläche mehr oder minder fest an, während sie an den Polen Menisken bildet, oder aber in die Länge gestreckt ist, wodurch die ganze Spore als ein ziemlich langes (1:4) Stäbchen erscheinen kann (Fig. 1 und 2). Durch dieses enge Anschmiegen erklärt es sich wohl, daß man nicht selten um die Längsseiten des Glanzkörpers gar keine Schale wahrnehmen kann, es erscheint sogar oft an dieser Stelle die Spore am schmälsten, so wie eingeschnürt.

Bei solchen langgestreckten Sporen, die der äußeren Form und Größe nach den Mutterzellen stark ähnlich sehen können, schien es mir zuweilen schwierig, festzustellen, ob denn wahrhaft das ganze Gebilde als eine bereits freie Spore zu betrachten sei, oder ob ich nicht vielmehr noch die ganze Mutterzelle (Sporangium) vor mir hatte, in welcher der bereits fertige Glanzkörper noch kein eigenes Häutchen besaß. Dieser Gedanke war um so weniger abzuweisen, da es mir lange Zeit nicht gelang, innerhalb der Membran von unzweideutigen Mutterzellen um den Glanzkörper eine scharf konturierte Schale zu sehen. Später bekam ich jedoch Bilder zu sehen, die darauf hinweisen, daß sich die Sporenschale dennoch bereits innerhalb der Mutterzelle entwickelt, ferner konnte ich an einer Bazillenart, wo die Sporen oft die Form und Größe der entwickelten Zellen (Oidien) hatten, beobachten, wie Sporen — so wie sie rings umher frei lagen — der Membran der Mutterzelle eben entschlüpften, ganz ähnlich, wie Keimstäbchen der Sporenschale zu entschlüpfen pflegen (Fig. 6); daneben traf ich ziemlich zahlreiche, leere Zellhäute, aus denen die Sporen bereits herausgetreten waren.

Diese Frage ist nämlich deshalb von Bedeutung, da nur durch ihre Klärung entschieden werden kann, ob gewisse Strukturen oder Formelemente, die zwischen dem Glanzkörper und der äußersten Grenzlinie der Spore zuweilen gefunden werden, wirklich der Spore angehören, oder aber Reste der Mutterzelle darstellen.

Der Regel nach sind also reife Sporen, wie erwähnt, von der Mutterzelle bereits befreit, und was man an ihnen um den Glanzkörper sehen kann, entspricht der Sporenschale, ungeachtet dessen, daß samt dieser das ganze Gebilde oft ein beträchtlich langes Stäbchen darstellt. Nur bei gewissen Arten scheint ein festerer Zusammenhang zwischen Mutterzelle und Spore zu bestehen; bei solchen streift erst der Keimling (Keimstäbchen) gleichzeitig mit der Sporenschale auch den Rest der Mutterzelle ab.

Der Typus reifer und ruhender Sporen zeigt einen Glanzkörper und eine Schale von ganz homogener Substanz, die bei vitaler Färbung in schwachen Farbenlösungen farblos erscheinen; höchstens ist der Umriß des Glanzkörpers und der Sporenschale schwach gefärbt. Auch in Dunkelfeldbeleuchtung über dem Paraboloid-Kondensor ist nur der Glanzkörper und um diesen die haarfeine Kontur der Schale zu sehen (Fig. 3). Ausnahmsweise aber finden sich zwischen den Polen des Glanzkörpers und der Schalenkontur gefärbte Formelemente; es sind entweder rundliche Körnchen, je eines an einem oder an beiden Polen des

Glanzkörpers, oder unregelmäßig, krümelig gestaltete Gebilde (Fig. 4 und 5). Letztere dürften Reste jener chromatischen Substanz sein, die bei der Entstehung der Sporenschale beteiligt ist; erstere sehen ihrer Form und Größe nach den Sporenkernen ähnlich, nur daß ich den Sporenkern, wie ich es in folgendem schildern werde, fast immer der Längsseite und nicht dem Pol des Glanzkörpers anliegend fand.

Neben den typischen und soeben beschriebenen Sporen fand ich aber in allen Kulturen der zahlreichen Sporenbildner, die ich daraufhin untersuchte, eigentümlich geartete Sporen von folgendem Bau: Innerhalb der zumeist gut erkennbaren Sporenschale liegt an Stelle des Glanzkörpers ein ovales oder kurz-stäbchenförmiges, mehr oder weniger stark gefärbtes, nicht stark lichtbrechendes, aber dunkelfarbig konturiertes Gebilde, welches durch eine Querwand in 2 Hälften geteilt erscheint. Inmitten dieser Querwand und in der Längenachse der ganzen Spore liegt ein Zentralkörperchen von verschiedener Größe, Gestalt und Färbbarkeit. Es ist oft noch stark refringent und, zumindest bei einer gewissen Einstellung, ungefärbt und macht den Eindruck eines reduzierten Glanzkörpers; ein anderes Mal ist es oval, punkt- oder stäbchenförmig und intensiv gefärbt. Mit der geschilderten Querlinie bildet dieses Zentralkörperchen, falls es von länglicher Gestalt ist, in der Mitte der Spore ein kleines Kreuzchen. Zuweilen liegen solche Gebilde auch frei, d. h. ohne erkennbare Schale (Fig. 7—11).

Wie bereits erwähnt, vermißte ich solche Sporen bei keinem der daraufhin untersuchten zahlreichen, sporenbildenden Bakterien; ihr Vorkommen ist jedoch zumeist auf gewisse Punkte der Kulturfläche beschränkt, und man muß oft verschiedene Stellen der letzteren durchprüfen, um solche zu finden. Auch kommt es häufig vor, daß im selben mikroskopischen Präparat einzelne Gesichtsfelder fast lauter solche Kreuzchensporen aufweisen, während sie in anderen gänzlich fehlen. Selten beobachtete ich in einer Spore 2 Querlinien, die dann mit dem Zentralkörperchen ein Doppelkreuzchen bilden (Fig. 13).

Es mag wohl natürlich erscheinen, daß ich diese eigentümlichen Gebilde als keimende Sporen auffaßte und in der geschilderten Querlinie einen Teilungsvorgang des Keimlings erblickte. Ich machte es mir nun zur Aufgabe, nachzuforschen, wie diese Bilder zu deuten sind und ob sie zu dem normalen Vorgang der Sporenkeimung gehören, oder nicht.

Bringt man schlummernde Sporen älterer Kulturen in oder auf ein Medium, das ihre Keimung begünstigt (mir diente hierzu meist Peptonagar, seltener ganz dünne Schichten von Peptonbouillon), und untersucht man von Stunde zu Stunde, so gibt sich das erste Anzeichen ihres Auflebens im Erscheinen des dunkel gefärbten Kernes an der äquatorialen (schmalen) Seite des Glanzkörpers zu erkennen (Fig. 14 und 15), also an jener Stelle, wo an der ruhenden Spore zwischen Glanzkörper und der Kontur der Schale ein nur sehr enges Spatium vorhanden ist, oder letztere sogar knapp dem Glanzkörper sich anschmiegt. Letzterer Umstand verursacht es offenbar, daß der genannte, runde oder längliche Kern zuweilen aus der Kontur der ganzen Spore heraustritt, als haftete er der letzteren von außen an (Fig. 21, 22 und 25). Des weiteren beginnt der Glanzkörper, ohne vorläufig sein starkes Lichtbrechungsvermögen zu verlieren, sich färben zu lassen. Nun folgen unter stetiger Quellung des Sporenkörpers[1]) gewisse Veränderungen. Innerhalb der scheinbar

1) Ich bezeichne als Sporenkörper alles, was innerhalb der Sporenschale liegt, somit alles, woraus die Spore zusammengesetzt ist, mit Ausnahme der Schale.

unveränderten Sporenschale haben sich am Sporenkörper folgende Differenzierungen vollzogen: seine Konturen haben sich mehr oder weniger verdickt und lassen sich tief färben; in seiner Mitte liegt der normal große, oder verkleinerte, wie zusammengeschmolzene Glanzkörper von normaler Beschaffenheit; den Glanzkörper umgibt ein hell gefärbter Hof (Areola), dessen Breite $1/4$—$1/3$ des ganzen Durchmessers des Sporenkörpers beträgt (Fig. 16).

Als ein späteres Keimungsstadium muß ich jene Formen betrachten, wo, statt des Glanzkörpers, ein intensiv gefärbter, ovaler oder stäbchenförmiger Zentralkörper vorhanden ist, dessen Größe beiläufig jener des Glanzkörpers einer ruhenden Spore entspricht; er ist aber zuweilen auch größer oder kleiner (Fig. 17—20). Gleichzeitig schwillt an der Peripherie der vorhin erwähnte Kern oft an; ich sah ihn den dritten Teil des ganzen Sporenkörperdurchmessers erreichen (Fig. 21 und 22); er scheint zuweilen auch jetzt noch an der äußersten Peripherie der Spore zu liegen, häufige Bilder lassen jedoch unzweideutig erkennen, daß er mit der dunkel gefärbten Kontur des Sporenkörpers eng zusammenhängt (Fig. 19, 20, 23, 24) und von ihr gegen das Sporeninnere vorragt, sogar den Zentralkörper erreichend, wenn seine Größe eine außergewöhnliche ist.

Zuweilen findet sich beiderseits des Zentralkörpers je ein dunkles Kernchen (Fig. 23, 24), oder es ist nicht selten die Areola in äquatorialer Richtung, beiderseits des Zentralkörpers, durch 2 tief gefärbte Linien in 2 Hälften geteilt, wodurch jenen bereits beschriebenen Kreuzchen ganz ähnliche Sporenbilder entstehen (Fig. 26, 27).

In all diesen Bildern zeigt die Sporenhaut ein gänzlich unverändertes, passives Verhalten; sie erscheint auch hier, wie an ruhenden Sporen, zumeist in der Gestalt den Polen aufsitzender Menisken; an den Längsseiten der Spore ist sie aber oft noch weniger sichtbar geworden, höchstwahrscheinlich infolge der Spannung, der sie durch die Quellung des Sporenkörpers hauptsächlich in dieser queren Richtung ausgesetzt ist; höchstens scheint sie Farbstoffe doch eher aufzunehmen, als die Schale ruhender Sporen.

Im Laufe der weiteren Entwickelung schwindet nun die geschilderte Struktur des Sporenkörpers; der Zentralkörper, dessen Konturen oft stark, bald jedoch verschwommen erscheinen, ist nicht mehr sichtbar und der ganze Sporenkörper hat sich in gleichmäßiges, stark chromophiles Protoplasma umgewandelt. Auch der Kern ist nun nicht mehr sichtbar. In diesem Stadium besitzt die ganze Spore die Gestalt eines plumpen Ovoids, oder eines kurzen Stäbchens mit abgerundeten Enden. Auch zu dieser Zeit ist der Keimling noch von der schwach oder kaum gefärbten Sporenschale umgeben; nicht selten aber trifft man solche Gebilde, wo die Schale nur an einem Pol und an den Längsseiten sichtbar gewesen, während am anderen Pol nichts von ihr zu merken war (Fig. 28, 29, 30); zugleich färbte sich gegen diesen Pol der Keimling oft intensiver. Offenbar ist es dieser Pol, wo der Keimling, sei es infolge größerer Spannung, oder eines chemischen Prozesses, die Sporenschale durchdringen wird.

Zweifellos spielen sich in dieser Phase, nämlich nach dem Verschwinden des Kernes und des Zentralkörpers, im Sporenkörper wichtige Vorgänge ab, deren Beobachtung uns mit den derzeitigen Mitteln unzugänglich ist.

Im folgenden erscheint der Keimling bereits unter dem Bilde der fertigen Bakterienzelle, so wie sie der Sporenschale zu entschlüpfen

pflegt, und in nichts verschieden von Zellen, die durch Teilung entstehen; er ist blasser gefärbt und weist 1, zuweilen 2 Kerne auf (Fig. 31, 32, 33).

Nicht eben selten erfolgt noch innerhalb der Sporenschale eine Teilung des Keimlings, und ebenso häufig sieht man der Sporenschale bereits Zwillinge entschlüpfen, oder der Keimling ist bei seiner Entschlüpfung eben in Teilung begriffen (Fig. 34—40 und 48). Die offene Schale sitzt gewöhnlich einem Pol des jungen Stäbchens auf, oder sie ist in 2 Hälften gerissen, deren jede 1 Pol deckt.

Ich muß annehmen, daß der geschilderte Gang der Sporenkeimung für sämtliche sporogene Bakterien Geltung hat, denn ich habe ihn bei mehreren Arten vielmals wiederholt beobachtet. Es können wohl durch gewisse Eigentümlichkeiten mancher Arten einigermaßen abweichende Bilder entstehen, wesentliche Unterschiede habe ich jedoch nicht zu verzeichnen.

So fand ich z. B. bei einem Bakterium vom Typus des Rauschbrandbazillus das Bild dadurch alteriert, daß hier die reifen und keimenden Sporen noch innerhalb der Mutterzelle lagen, offenbar wegen eines festeren Zusammenhanges der Spore mit letzterer (Fig. 41—43); folglich stößt hier die junge Zelle mit der Sporenschale zugleich die Reste der Mutterzelle ab, und zwar geschieht dies regelmäßig in 2 Teilen, an einem Pol sitzt mit der Hälfte der Schale das stumpfe, am anderen das schlanke Ende der alten Zelle (Fig. 45—47). Im übrigen waren jedoch auch hier sämtliche Gestaltungen vorhanden, die ich als Keimungsstadien beschrieb, die Kreuzchensporen nicht ausgenommen. Eigentümlich war noch an diesen Sporen der bläulich-graue Farbenton, den der aus dem Glanzkörper hervorgegangene (in Fig. 44 abgebildete) Zentralkörper (bei Fuchsinfärbung) zeigte, während er bei anderen Arten immer im Farbenton des Fuchsins erschien. Es liegt dies wohl in einer Differenz der chemischen Zusammensetzung des Zentralkörpers.

Vergegenwärtigt man sich nun die Bilder, in denen ich die Sporenkeimung darstellte, so könnte man sich versucht fühlen, anzunehmen, daß der ganze Vorgang eigentlich auf einer Metamorphose lediglich des Glanzkörpers beruht; und dennoch halte ich eine solche Annahme für unzutreffend. Vielmehr glaube ich, annehmen zu müssen, daß in der ruhenden Spore zwischen dem Glanzkörper und der Schale sich noch eine feine Schicht von Protoplasma befinde, welcher die eigentliche Lebens- und Keimungsfähigkeit innewohnt, während der Glanzkörper nur als Nährstoff für den jungen Keimling dient, oder wenigstens bei der Formation der neuen Zelle nicht beteiligt ist.

Ich glaube, diese meine Annahme im folgenden begründen zu können:

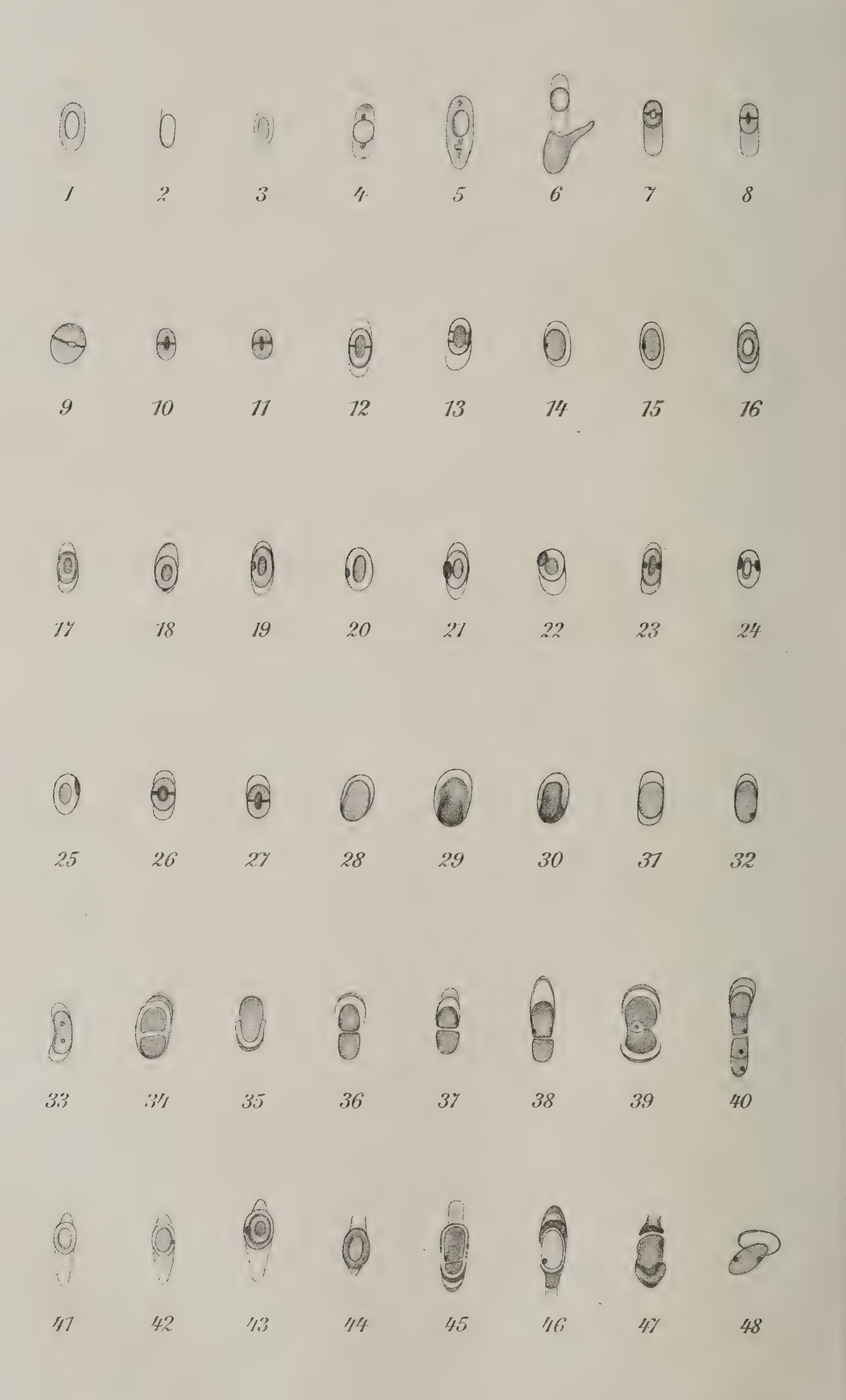
Zu Beginn des Keimungsprozesses erscheint als erstes Zeichen gegenüber ruhenden Sporen eine sich stärker färbende lineäre Zone um den Glanzkörper, in welcher auch schon der Kern sichtbar geworden. Aus dieser lineären Zone wird nachher, wie ich annehme, die derbere, tief gefärbte Kontur des Sporenkörpers und innerhalb dieser jener breitere Hof (Areola) um den Zentralkörper. Da es gar nicht selten vorkommt, daß in diesem Entwickelungsstadium der Zentralkörper noch die Größe und Beschaffenheit eines Glanzkörpers ruhender Sporen besitzt, so ist es gar nicht wahrscheinlich, daß die ihn umgebende Areola aus ihm selbst entstanden wäre, und noch weniger wahrscheinlich dürfte es sein, daß der Kern, der auch jetzt noch jener lineären Zone, also dem äußeren Umriß der Areola, anhaftet, irgendwie aus dem Glanzkörper hervorgegangen wäre. Später, da letzterer seine Refringenz ein-

gebüßt hat, scheint er allerdings mit der Areolensubstanz zu verschmelzen; bis dahin scheint jedoch der Glanzkörper und sein morphologisches Derivat, der stark färbbare Zentralkörper, beim Keimungsprozeß sich förmlich passiv zu verhalten.

Ich stelle mir sonach die Zusammensetzung der Spore derart vor, daß sich zwischen der Sporenschale, so wie sie von der jungen Zelle abgestoßen wird, und dem Glanzkörper eine dünne Plasmaschicht mit dem Kerne befindet, die in der schlummernden Spore, ihrer Feinheit wegen, nicht wahrzunehmen, die jedoch Träger der Lebens- und Keimungsfähigkeit ist. Die Resistenz dieser Keimschicht muß sonach maßgebend sein für die Widerstandskraft der Sporen, die allgemein der sehr konzentrierten, wasserarmen Substanz des Glanzkörpers zugeschrieben wird. Bei näherer Betrachtung aber kann dem Keimungsprotoplasma eine ähnliche Resistenz nicht abgesprochen werden. Ist es doch allgemein bekannt, daß sporenlose Bakterien in eingetrocknetem Zustande und besonders, wenn sie von schützenden Stoffen (Blut, Eiter etc.) umgeben sind, eine Widerstandsfähigkeit an den Tag legen können, die jener von manchen Sporen gleichkommt. Nun muß aber in der stofflich stark konzentrierten Spore gewiß auch die supponierte Keimschicht, namentlich in alten und trockenen Sporen, eingedickt und wasserarm sein, und da sie außerdem unter dem Schutze der Sporenschale steht, ist ihre hohe Resistenz verständlich.

Kehre ich nun zu jenen Sporenbildern zurück, von denen meine Untersuchungen ausgingen, nämlich zu den Kreuzchenformen, denen ich in den Kulturen aller Sporenbildner begegnete, so kann ich dieselben nicht als in den normalen Keimungsgang der Spore gehörend betrachten. Es scheint vielmehr, daß es sich bei diesen Gestalten um einen abortiven Keimungsprozeß handelt, wie er sich eben nur unter Verhältnissen offenbart, die für die Keimung ungünstig sind, was ja in Kulturen der Fall ist, wo die Sporen entstanden sind. Ich konnte nachweisen [1]), daß Sporen in Kulturen, woselbst sie entstanden sind, auskeimen können; nur sind hier die Bedingungen für eine normale Keimung und Entwickelung gewiß nicht günstig, was schon daraus ersichtlich wird, daß z. B. beim Milzbrandbazillus, wie ich gleichfalls beobachten konnte, die aus solchen Sporen entstandenen Bazillen morphologisch anders gestaltet sind (Bazillen der sekundären Kolonien!), als jene, die auf frischen Nährböden aus Sporen entstehen. Die Kreuzchenformen dürften sonach nichts anderes vorstellen, als kümmerliche Keimungsfiguren. Der Sporenkörper wird färbbar, der Glanzkörper ist entweder noch als solcher vorhanden, oder er hat sich in ein stark färbbares, axiales Stäbchen umgewandelt; die Areola um den Glanzkörper, bzw. um sein Derivat, hat sich durch eine Querwand bereits in 2 Hälften, zuweilen sogar durch 2 Querwände in 3 Fächer geteilt, dabei hat sich aber die Spore nicht, oder nur unwesentlich vergrößert, es kommt nicht zur völligen Entwickelung und Ausbildung des Keimlings und zum Freiwerden desselben. Gehörten diese Formen in den Bilderkreis der normalen Keimung, so müßte man ihnen bei lebhaften Sporenkeimungen in frischen Nährstoffen häufig begegnen, was jedoch nicht der Fall ist. Allerdings ist nicht zu leugnen, daß solche Formen auch neben den als normal bezeichneten Keimungsfiguren entstehen können; denn man trifft sie vereinzelt auch unter lebhaft keimenden Sporen an, und es läßt sich sodann kaum entscheiden, ob es sich um daselbst entstandene Gebilde, oder um Reste des alten, übertragenen Sporenmaterials handelt.

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904.



Ad nat. del. Preisz. Verlag von **Gustav Fischer** in Jena. P. Weise, Lith., Jena.

Ueber das Verhältnis des Glanzkörpers, sowie des späteren Keimlings zur Sporenschale, läßt sich schwer etwas Bestimmtes äußern. Ich habe nichts beobachtet, was auf eine ursprüngliche Geschiedenheit der beiden Gebilde, somit auf ein eigenes Häutchen zwischen Sporenschale und dem innerhalb dieser gelegenen Sporenkörper, hinzudeuten schien, noch habe ich während des Keimungsprozesses Aehnliches gesehen. Es scheint, als ob die Loslösung des Keimlings von der Sporenschale erst am Ende der Keimung, da die junge Zelle bereits fertig ist, vor sich ginge, und daß letztere erst jetzt ein eigenes Häutchen bekommt und sich hierdurch nun von der Schale trennt, mit der sie bisher im Zusammenhang gewesen. Wenigstens konnte ich um das Keimstäbchen eine zarte Grenzlinie (Häutchen), sowie zwischen dieser und der Sporenschale ein schmales Spatium immer erst dann wahrnehmen, wenn das Keimstäbchen bereits fertig und sozusagen im Begriffe war, die Sporenschale zu verlassen (s. Fig. 45 und 46).

Erklärung der Abbildungen.

Untersuchung der Präparate mit homog. Immersion Apochr. 2,0 und 1,5 mm und Kompens.-Okular 8, 12 und 18.

Baz. No. 1 = großer aërober Bazillus aus der Milz eines faulen Kaninchenkadavers.
Baz. No. 2 = großer aërober Bazillus aus Brunnenwasser (Szászváros).
Baz. No. 8 = aërober Bazillus aus Brunnenwasser (Homokhát).
Baz. No. 11 = mittelgroßer anaërober Bazillus nicht mehr nachweisbarer Herkunft.
Baz. No. 14 = aërober Bazillus von der kranken Haut eines Hundes.

Fig. 1. Spore aus einer 17 Tage alten Agarkultur (Baz. No. 2).
„ 2. Spore aus einer alten, eingetrockneten und dann mit Bouillon aufgeweichten Agarkultur (Baz. No. 2).
„ 3. Spore aus demselben Material, wie Fig. 2, im Dunkelfeld über dem Paraboloid-Kondensor. (Ist umgekehrt, d. h. auf schwarzem Grund weiß gezeichnet, zu deuten.)
„ 4 u. 5. Sporen aus einer 7 Tage alten Agarkultur (Zimmertemp.; Okt. Baz. No. 14).
„ 6. Aus derselben Kultur, wie Fig. 4 und 5. Der Mutterzelle entschlüpfende Spore.
„ 7—11. Sporenbilder aus einer 5 Tage alten Agarkultur (37°) mit Kreuzchen (Baz. No. 11).
„ 12 u. 13. Sporenbilder aus einer 4 Wochen alten Agarkultur (Baz. No. 1).
„ 14 u. 15. Sporen aus einer 8-jährigen, eingetrockneten, nachher aufgeweichten Agarkultur, auf frischen Agar übertragen, dann 2 Stunden bei 37°, nachher bis zum nächsten Tag bei kühler Zimmertemperatur (Baz. No. 2).
„ 16—18. Alte Sporen (so wie bei Fig. 14 und 15) auf frischem Agar $5^1/_2$ Stunden bei Zimmertempeiatur (Baz. No. 2).
„ 19 u. 20. Sporenbilder aus der 8-jährigen, frisch aufgeweichten Agarkultur, 2 Wochen nach der Uebergießung mit Bouillon (Zimmertemp., Okt.; Baz. No. 2).
„ 21 u. 22. Aus derselben Kultur, wie Fig. 14 und 15.
„ 23. Aus der alten, aufgeweichten Kultur (so wie bei Fig. 14 und 15) auf frischem Agar von abends bis morgens (Zimmertemperatur).
„ 24 u. 25. Alte (nicht eingetrocknete) Sporen auf frischem Agar nach $5^1/_2$ Stunden (Zimmertemperatur, Baz. No. 1).
„ 26. Sporen aus einer alten Agarkultur (so wie bei Fig. 14 und 15) auf frischem Agar nach 6 Stunden (Zimmertemperatur, Baz. No. 2).
„ 27. Vom selben Agar, wie Fig. 19 und 20.
„ 28. Vom selben Agar, wie Fig. 26.
„ 29 u. 30. Vom selben Agar, wie Fig. 24 und 25.
„ 31 u. 32. Vom selben Agar, wie Fig. 23.
„ 33. Vom selben Agar, wie Fig. 16—18.
„ 34—38. Vom selben Agar, wie Fig. 26 und 28.
„ 39. Aufgeweichte alte Sporen auf frischem Agar, 2 Stunden bei 37° (Baz. No. 2).
„ 40. Vom selben Agar, wie Fig. 14 und 15, 21 und 22.
„ 41. Spore aus einer 3 Wochen alten Agarkultur (Zimmertemperatur) noch innerhalb der Mutterzelle (Baz. No. 8).
„ 42—47. Sporen von einer 3—4 Wochen alten Kultur, auf frischen Agar gebracht, 2 Stunden bei 37° und einige Stunden bei Zimmertemperatur (Baz. No. 8).
„ 48. Sporen von einer 4 Wochen alten Kultur, auf frischen Agar gebracht, 2 Stunden bei 37° (Baz. No. 14). (G. C.)

Nachdruck verboten.

Ueber die Vermeidung von Täuschungen durch das Auftreten von sporenbildenden Bazillen, welche färberisch sich wie Diphtheriebakterien verhalten.

Von Dr. **Heinrich Prell,**

z. Zt. Feldunterarzt am Reservelazarett I, Stuttgart.

Die färberische Diagnose des Diphtheriebakteriums beruht größtenteils auf der Darstellung der sogenannten Babes-Ernstschen Körperchen. Diese vorzugsweise an den Enden der Bakterienzelle als „Polkörnchen" gelegenen Plasmaeinschlüsse zeichnen sich durch ihre große Neigung aus, sich mit Methylenblau zu färben und durch die Fähigkeit, den Farbstoff bei vorsichtigem Differenzieren wesentlich länger festzuhalten, als das umgebende Plasma. Hierauf und auf der Möglichkeit einer andersartigen Nachfärbung des Bakterienplasmas beruht die praktisch vorwiegend angewandte Neißersche Körnchenfärbung.

Wenn auch die Natur der Babes-Ernstschen Körperchen noch nicht völlig geklärt ist, so dürfte doch nicht daran zu zweifeln sein, daß es sich dabei biologisch um gespeicherte Reservesubstanz handelt. Aus dieser Tatsache erklären sich von selbst die beträchtlichen Schwankungen im Grade der Körnchenbildung bei den einzelnen Diphtheriestämmen, und seine Abhängigkeit von äußeren Faktoren (Substrat, Temperatur, Alter). Chemisch stellt die Substanz der Diphtheriekörnchen wahrscheinlich eine Nukleïnsäureverbindung dar (Meyer, 1904). Der Name „Volutin", welcher für diese Substanz oder Gruppe nahe verwandter Substanzen eingeführt ist, enthält bereits einen Hinweis auf die große Verbreitung derselben; er wurde gewählt als chemische Bezeichnung für die Substanz der „Volutans-Kügelchen", der entsprechenden Einschlüsse des Spirillum volutans. Außer bei nicht sporenbildenden Bakterien, wie dem Sp. volutans und den Bakterien der Diphtheriegruppe, ist das Vorkommen von Volutin mit Sicherheit auch bei einer Anzahlvon sporenbildenden Bazillen nachgewiesen, unter denen sich weit verbreitete Arten, wie Bac. asterosporus, befinden (Neide, 1904), und deren Zahl bei weiterer Untersuchung sich jedenfalls stark vermehren lassen wird. Daß das Volutin in seinem Vorkommen nicht auf die Bakterien beschränkt ist, sondern auch bei anderen Pilzen verschiedenster Zugehörigkeit, sowie vielen Algen, aufgefunden wurde, bedarf nur einer Erwähnung.

Das Vorkommen der Volutinspeicherung auch bei sporenbildenden Bazillen bedeutet unzweifelhaft eine gewisse Gefahr für die Sicherheit der färberischen Diphtheriediagnose, da stets mit der Möglichkeit einer Verunreinigung des Serumnährbodens durch solche Bazillen gerechnet werden muß, welche im Sporenzustand die hohen Temperaturen überstanden haben, denen das Serum zur Erstarrung ausgesetzt wurde. Von nachträglicher Bewucherung des Serumnährbodens mit derartigen Bakterien muß naturgemäß abgesehen werden, denn wenn sie als Verunreinigung darauf gelangen, so läßt sich das vermeiden, und wenn sie mit dem Diphtherieabstrich auf das Serum übertragen wurden, so dürfte das ein recht seltener Fall sein, der nur durch genauere Untersuchung und durch Beobachtung der Sporenbildung, aufgeklärt werden könnte.

Tatsächlich kommt es nun vor, daß die Sporen volutinspeichernder und daher färberisch dem Diphtheriebakterium ähnlicher Bazillen in das zu verarbeitende Serum gelangen, trotz der hohen Erstarrungstemperaturen erhalten bleiben, und beim längeren Stehen, manchmal erst beim Bebrüten der Nährböden, auskeimen. Verwendet man nun Serumplatten, so kann noch die Morphologie der Kolonien als Ganzes ihre Unterscheidung von Diphtheriekolonien erleichtern, wenn schon die Aehnlichkeit auch in dieser Richtung recht beträchtlich sein kann. Ist man aber, wie dies insbesondere für Feldlaboratorien in Betracht kommt, auf die Verwendung von Serumröhrchen und die Untersuchung von Schmierpräparaten angewiesen, so können sich leicht Irrtümer einschleichen, da die sichere Differentialdiagnose zwischen diphtherieähnlichen und echten Diphtheriebakterien allein nach der Morphologie und Wuchsform, selbst bei größerer Erfahrung, gelegentlich auf Schwierigkeiten stößt.

Sowohl Nährböden, welche aus frischem Serum hergestellt sind, als auch solche aus Trockenserum, wie etwa aus Ragitserum von E. Merck-Darmstadt, sind der Gefahr des Auftretens solcher diphtherieähnlicher Bazillen ausgesetzt.

Im Laboratorium des Kaiserl. Militär-Genesungsheimes Spa (Belgien) gelangte vorübergehend ein diphtherieähnlicher Bazillus zur Beobachtung, welcher die aus frischem Rinderblutserum hergestellten Loeffler-Röhrchen bewuchs und von dem leider lebendes Material nicht mehr vorhanden ist. Außerdem wurden mir 3 verschiedene Ragitserumproben, welche mit derartigen Bazillen verunreinigt waren, zugänglich gemacht. Die artliche Zugehörigkeit der genannten Bazillenformen ist für die Praxis nur von sekundärem Interesse und wurde daher nicht näher geprüft. Es genügt der Hinweis, daß es sich jedenfalls nicht nur um eine einzelne Art handelt, sondern daß verschiedene Arten von Bazillen dabei in Betracht kommen [1]).

Als Grund für das Auftreten der fraglichen Bazillen ist, wie gesagt, eine Verunreinigung des Serums, wahrscheinlich schon bei der Entnahme, durch Sporenmaterial anzunehmen. Bei den daraufhin untersuchten Bakterien konnte ich denn auch reichlich Sporenbildung feststellen. Trat dieselbe schon innerhalb der ersten 12 Stunden der Bebrütung auf, so konnte durch sie die Differentialdiagnose gegenüber echten Diphtheriebakterien außerordentlich erleichtert werden. Trat die Sporenbildung aber, wie in einem der Fälle, erst am 2. oder 3. Tage der Bebrütung auf, so wurde dadurch die Erkennung der Bazillen als Verunreiniger nicht unerheblich erschwert.

Als Schutzmaßnahmen gegen derartige Verunreinigungen des Nährbodens kommen einerseits zuverlässig sterile Entnahme und Weiterbehandlung des Serums in Frage, andererseits eine keimfreie Filtration,

1) Die Aehnlichkeit dieser volutinspeichernden Bazillen mit dem Diphtheriebakterium im nach Neißer gefärbten Ausstrichpräparate war sehr verschieden groß. Bei einem der Stämme ließ die deutlich stärkere Farbbarkeit des Bakterienleibes durch Methylenblau und die kürzere, plumpe Gestalt der Stäbchen ohne weiteres vermuten, daß es sich trotz vorhandener Körnchenfärbung nicht um Diphtheriebakterien handelt. Ein anderer Stamm wich durch die beträchtlichere Länge und Dicke der Stäbchen und durch die ausgesprochene Neigung, fadenartige Verbände zu bilden, vom Diphtheriebakter ab, näherte sich ihm sonst aber ganz erheblich. Nur in einem Falle, bei dem aus frischem Serum erzüchteten Bakter, traten neben größeren und dadurch abweichend erscheinenden Individuen auch solche von der Größe des Diphtheriebakteriums auf, welche mit ihm in jeder Beziehung so täuschend übereinstimmten, daß eine Verwechslung nahezu unvermeidlich gewesen sein würde. Angesichts der recht erheblichen Variabilität des Diphtheriebakteriums liegt es auf der Hand, daß derartige Körnchenbildner selbst dann, wenn sie sonst deutliche Besonderheiten aufweisen, praktisch sehr störend werden können.

oder eine lang andauernde Einwirkung von Chloroform auf das Serum, wodurch die Sporen abgetötet werden. Alle drei Wege sind im Felde aber nicht stets mit voller Sicherheit zu beschreiten. Außerdem sind sie nur für frisches Serum anwendbar. Trockenserum müßte demnach unter allen Umständen von der Verwendung ausgeschlossen werden, und gerade darauf wird man nur ungern verzichten, weil es bei plötzlich und unerwartet hereinbrechenden Massenuntersuchungen manchmal das einzige Hilfsmittel zur Bewältigung der Aufgaben bildet.

Es fragt sich also, ob es eine Möglichkeit gibt, bekanntermaßen mit diphtherieähnlichen Bazillen verunreinigte Serumnährböden für die färberische Diphtheriediagnose wieder brauchbar zu machen.

Das Vorhandensein fremder Bakterien im Schmierpräparate des Diphtherieserumröhrchens ist an und für sich ja vollkommen gleichgültig, enthält dasselbe doch unter normalen Verhältnissen oft schon die verschiedensten Bakterienarten nebeneinander. Nur wegen der Gefahr der Ueberwucherung der ausgestrichenen Diphtheriebakterien durch den verunreinigenden Bazillus müßte dieser vor dem Gebrauch der Röhrchen erst abgetötet werden. Unbedingt störend ist dagegen das färberisch gleichartige Verhalten des verunreinigenden Bazillus mit dem gesuchten Diphtheriebakterium.

Die Aufgabe beschränkt sich somit darauf, dem verunreinigenden Bakterium seine färberische Uebereinstimmung mit dem Diphtheriebakterium zu nehmen.

Durch einfaches Abtöten desselben an sich ist diese Aufgabe noch nicht als gelöst zu betrachten, weil dann ihre toten Leiber noch die irreführenden Bilder geben könnten. Man muß vielmehr den abgetöteten Bakterienleibern auch die Grundlage der spezifischen Färbung nehmen. Das würde geschehen, wenn es gelänge, nachträglich die täuschende Eigenschaft der verunreinigenden Bazillen, nämlich das Vorhandensein von Volutinkörnchen in denselben, zu beseitigen.

Eine Möglichkeit dazu schien die Tatsache zu bieten, daß Volutin in Wasser löslich ist, und zwar aus toten Bakterien durch kaltes Wasser in 2—3 Tagen, durch 80-grädiges in 5 Minuten ausgelaugt wird (Meyer). Selbst die Atmosphäre des Arbeitsraumes erwies sich als ausreichend, um das Volutin allmählich zum Verschwinden zu bringen, sodaß nach etwa 6-monatigem offenen Lagern flammenfixierter Ausstriche nur noch Spuren der Volutinkörner darin nachweisbar sind. Diese Lösbarkeit des Volutins auch durch die Einwirkung einer feuchten Atmosphäre wurde als Ausgangspunkt für die praktischen Versuche genommen.

Da lebendes Material der sporenbildenden Bazillen anfänglich nicht mehr zur Verfügung stand, wurden zuerst Vorversuche mit dem echten Corynebacterium diphtheriae angestellt.

Mit Diphtheriebakterien beimpfte Serumröhrchen wurden, nachdem in einem Präparate das Vorhandensein der Volutinkörnchen nachgewiesen war, auf $^1/_2$ Stunde im Kochschen Dampftopfe erhitzt, in der Erwartung, daß die hohe Temperatur im Verein mit der Feuchtigkeit der Atmosphäre imstande sein würde, das Volutin in Lösung zu bringen. Die nach dem Erhitzen vorgenommene Neißer-Färbung zeigte, daß tatsächlich die Körnchenfärbung nicht mehr zu erzielen war. Das Volutin war also durch die Dampfsterilisation aus den Bakterien entfernt worden und diesen damit ihr färberischer Charakter genommen. Eine $^1/_2$-stündige Erhitzung von Diphtheriekulturen auf 95° im Erstarrungsapparate bewirkte ebenfalls das Verschwinden der Volutinkörnchen. Weitere Ver-

suche erwiesen, daß eine 10 Minuten und selbst eine noch kürzer währende Erhitzung im Dampftopfe schon genügt, um die Volutinkörnchen in den Diphtheriebakterien zum Verschwinden zu bringen.

Wurden die so vorbehandelten Diphtherieröhrchen aufs neue mit lebenden Diphtheriebakterien beimpft, so entwickelten sich dieselben in normaler Weise und bildeten auch so ihre Volutinkörnchen aus. Die Dampfsterilisation hatte also den Nährboden in keiner Weise geschädigt.

Nach Abschluß dieser Vorversuche mit echten Diphtheriebakterien konnte an den 3 verschiedenen verunreinigten Ragitserumproben, welche für diesen Zweck zur Verfügung gestellt worden waren, erprobt werden, ob die gleiche Methode auch für die Unschädlichmachung der darin enthaltenen sporenbildenden, färberisch sich wie Diphtheriebakterien verhaltenden Bazillen Verwendung finden könne.

Um die für die Versuche erforderlichen Kulturen der fraglichen Bakterien zu erhalten, wurde am einfachsten so verfahren, daß die Ragitserumnährböden genau nach der Merckschen Vorschrift bereitet wurden. Es wurden also 13 g Ragitserum mit 100 ccm Wasser in der Reibschale langsam verrieben, und die Mischung nach Zusatz von 5 ccm Glyzerin im Erstarrungsofen zu Serumröhrchen verarbeitet. Zur Erstarrung genügte ein etwa 1/2-stündiger Aufenthalt bei 95°. Bei dieser Methode ergaben sämtliche Ragitserumprobe-Röhrchen, welche mit diphtherieähnlichen Stäbchen verunreinigt waren. Allerdings traten diese Verunreiniger keineswegs immer unmittelbar nach der Herstellung der Röhrchen zutage. Oefters war eine mehrtägige Bebrütung bei 37° notwendig, um die aus tiefer liegenden Sporen entstandenen und daher zunächst nicht sichtbaren Kolonien so stark heranwachsen zu lassen, daß sie zur Oberfläche durchbrachen und so direkt zugänglich wurden. Auch die Körnchenbildung war in den einzelnen Fällen recht verschieden, derart, daß dieselbe mehrfach bei Weiterzucht vollkommen unterblieb. Für die Versuche wurden dann teils die Röhrchen selbst verwendet, teils gewöhnliche Loefflersche Traubenzucker-Rinderblutserumröhrchen, auf welche die erzüchteten diphtherieähnlichen Bazillen verimpft worden waren.

Die Versuche selbst waren in 3 Richtungen anzustellen, nämlich in bezug auf die Durchführung der Sterilisation, auf die Verhinderung der Körnchenfärbung und auf die Brauchbarkeit des Serums als Diphtherienährboden trotz vorhergegangener Sterilisation.

Die Entfernung des Volutins wurde sowohl auf dem Objektträger, als auch im Serumröhrchen selber vorgenommen. Aus flammenfixierten Objektträgerausstrichen der als Verunreinigung aufgetretenen Bazillen ließ sich das Volutin stets durch kurzes Erhitzen in Wasser auslaugen. Ebenso genügte eine nur 10 Minuten währende Erhitzung der ganzen Röhrchen im Dampftopfe, um mit Sicherheit aus allen in den Röhrchen vorhandenen Bakterien das Volutin zu entfernen. Während vor dem Erhitzen hergestellte Ausstriche eine sehr schöne Körnchenfärbung ergaben, war die Erzielung einer solchen nach der Erhitzung nicht mehr möglich. Die Dampfsterilisation genügte also auch hier zur Beseitigung des Volutins.

Zur Sterilisation der Röhrchen wurden dieselben zunächst in der üblichen Weise an 3 aufeinander folgenden Tagen je 10 Minuten lang im Dampftopfe erhitzt und in der Zwischenzeit bei Zimmertemperatur gehalten. Diese Methode reicht, wie vorauszusehen, völlig zur Sterilisation aus. Um sie abzukürzen, wurde versucht, die Röhrchen zwischen den 3 Erhitzungen im Dampftopfe je 2 Stunden lang bei 37° zu be-

brüten. Auch diese Methode ergab einwandfreie Resultate. Ebenso günstig wirkte auch eine nur 1 mal vorgenommene Dampfsterilisation, nachdem die Röhrchen nach der Erstarrung noch 2 Stunden lang bei 37° bebrütet waren; gegen die Sicherheit dieses Verfahrens sind aber jedenfalls Bedenken möglich. Die erfolgte vollständige Sterilisation wurde durch eine mindestens 48-stündige, meist aber auf mehr als 1 Woche ausgedehnte Bebrütung und nachfolgende Untersuchung erwiesen.

Um die Beeinflussung des Ragitserums durch die Sterilisation zu erproben, wurden die sterilisierten Röhrchen nachträglich mit echten Diphtheriekulturen beimpft. Weder nach einer 3-maligen Sterilisation von je 10 Minuten Dauer, noch selbst nach einer 3-maligen $^1/_2$-stündigen Sterilisation zeigten die Röhrchen auch nur die geringste Schädigung. Die Diphtheriebakterien wuchsen darauf ganz in der üblichen Weise und ergaben eine einwandfreie Körnchenfärbung. Selbst ein beträchtlicher Reichtum an toten Individuen der verunreinigenden Bazillen trübte die Klarheit des mikroskopischen Bildes für diagnostische Zwecke in keiner Weise. Die Oberfläche des Ragitserums litt durch die Dampfsterilisation insofern manchmal etwas, als sich gelegentlich kleine Blasen und Löcher darauf bildeten; eine Verringerung der Verwendbarkeit fand dadurch aber nicht statt. Aus frischem Serum hergestellte Röhrchen zeigten nach der Dampfsterilisation diesen geringen Schönheitsfehler nur in beschränkterem Maße. Die Dampfsterilisation besitzt also praktisch keinen schädigenden Einfluß auf Diphtherienährböden, die aus frischem oder Ragitserum hergestellt sind.

Die bei der Dampfsterilisation sich einstellende Veränderung der Nährbodenoberfläche kann umgangen werden, wenn man an Stelle der Erhitzung im Kochschen Dampftopfe eine solche im Erstarrungsapparate treten läßt. In diesem Falle ist nur Sorge zu tragen, daß ein zu starkes Eintrocknen des Nährbodens vermieden wird. In bezug auf die Verhinderung der Körnchenfärbung, wie auf die Sterilisation sind die Erhitzung im Dampftopfe und diejenige im Erstarrungsapparate vollkommen gleichwertig.

Hieraus ergibt sich, daß die übliche fraktionierte Sterilisation eine ebenso einfache, wie sichere Methode ist, nach welcher Serumnährböden, welche mit färberisch dem Diphtheriebakterium ähnlichen Bazillen verunreinigt sind, für die Verwendung als Diphtherienährböden wieder geeignet gemacht werden können.

Eine nennenswerte Bedeutung für die Praxis werden die vorstehenden Angaben wohl nur für die Verhältnisse im Felde haben können. Im Heimatslaboratorium besteht jederzeit die Möglichkeit, sei es mit keimfrei entnommenem oder keimfrei filtriertem Serum zu arbeiten, sei es durch Chloroformzusatz hinreichend sterilisiertes Serum zu verwenden. Anders liegen die Verhältnisse draußen. Plötzlich gesteigerter Bedarf für Umgebungsuntersuchungen, oder auch Verluste durch Unglücksfälle, wie Bruch oder Durchnässung, können den Vorrat an Serumröhrchen derart in Anspruch nehmen, daß rascheste Neuherstellung geboten ist. Und manchmal wird man dann ein frisches, nicht sicher steriles Serum verwenden, oder auch auf den eisernen Bestand an Trockenserum, wie etwa Ragitserum, zurückgreifen müssen. In diesen Fällen der Benutzung unzuverlässigen Ausgangsmaterials kann die Vornahme der mitgeteilten Behandlungsweise es ermöglichen, stets einwandfreie Nährböden zu gewinnen, und die Gefahr einer Fehldiagnose infolge des Auftretens von färberisch diphtherieähnlichen Sporenbildnern im Serum selbst mit Sicherheit vermeiden. (G. C.)

Plazentabouillon als billiges und zuverlässiges Nährmedium zur Gewinnung von Diphtherietoxin.

[Aus dem biologischen Laboratorium der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. C. Frh. v. Pirquet).]

Von Dr. **Franz v. Gröer** und Laborant **Joh. Srnka.**

Mit 1 Figur im Text.

Der eine von uns (v. Gröer) beschäftigt sich seit einigen Jahren mit physikalisch-chemischen Untersuchungen des Diphtherietoxins. Die Beschaffung der hierzu erforderlichen größeren Mengen der Toxinbouillon wurde seit Kriegsausbruch immer schwieriger und kostspieliger, da die üblichen Substrate zur Herstellung zuverlässiger Nährlösungen (Ochsen- bzw. Kalbfleisch und Pepton) nunmehr einfach unerschwinglich geworden sind. Um daher unsere Versuche auch im Kriege fortsetzen zu können, mußten wir uns nach einem brauchbaren Ersatzverfahren umsehen.

In der Literatur findet man eine große Anzahl verschiedenartigster Vorschläge, welche einerseits das auch in Friedenszeiten nicht gerade allerbilligste Rindfleisch durch ein billigeres Substrat (z. B. Pferdefleisch nach Aronsohn u. a., Hefe nach Spronck) zu ersetzen suchen, andererseits aber bestrebt sind, zu möglichst konstanter und gesteigerter Giftbildung, bzw. zur Giftbildung auf chemisch definierbaren Nährböden zu gelangen.

Vor allen diesen Methoden kämen für uns nur solche in Betracht, welche mit auch unter den jetzigen Umständen leicht und billig zu beschaffendem Material arbeiten, gleichzeitig aber einigermaßen konstante Resultate liefern würden. Eine solche Methode konnten wir aber (1915) nicht auffinden. Denn Pferdefleisch ist jetzt ebenfalls sehr teuer; Hefe ist auch schon in großen Mengen schwer erhältlich, was aber Ascitesflüssigkeit (v. Dungern), Organextrakte (Zinno), Harn oder gar künstliche Nährböden (Uschinsky u. a.) anbetrifft, so können die damit angestellten Versuche wohl großes wissenschaftliches Interesse beanspruchen, haben aber kaum irgendeine praktische Bedeutung erlangt, da diese Ausgangsstoffe meistenteils nicht regelmäßig in genügenden Mengen verfügbar sind und auch ihre „toxoplastische“ Wirkung großen und nicht zu beherrschenden Schwankungen unterworfen ist.

Es blieb uns nichts anderes übrig, als nach einer eigenen Methodik zu suchen. Unabhängig und ungefähr gleichzeitig mit Szász[1]) dachten wir zunächst an Blut und Blutkuchen. Wir fanden dieses Material zur Herstellung entsprechender Nährbouillon auch wohl geeignet, und können auf Grund damaliger Versuche die Ergebnisse von Szász vollständig bestätigen. Bei mangelndem Personal war uns aber das Holenlassen notwendiger Quanten Blut vom weitentlegenen Schlachthause zu beschwerlich, auch begann schon damals das Schlachthausblut die Bedeutung eines billigen und daher immer mehr gesuchten Nahrungsmittels zu gewinnen, wodurch eine baldige Preissteigerung dieses Artikels vorauszusehen war. Nach einigen — erfolgreichen — Versuchen wandten

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 75. 1915; Bd. 77. 1916.

wir uns alsbald der menschlichen Plazenta, als einem Material, welches umsonst und stets in genügender Menge an den Frauenkliniken und Gebäranstalten zu haben ist, zu. Plazenta ist längst als ausgezeichnetes Nährsubstrat den Bakteriologen bekannt [s. Friedberger u. Reiter[1]), auch neuerdings Wellmann[2])]. Um so auffallender wirkt die Tatsache, daß es uns nicht gelang, eine Notiz über die Verwendung der Plazentabouillon zur Gewinnung von Diphtherietoxin in der Literatur aufzufinden. Wir glauben zwar mit Sicherheit annehmen zu können, daß hier und da, zumal im 4. Kriegsjahre, Plazenta zu diesem Zwecke auch schon benutzt wird, doch fanden wir trotzdem eine Mitteilung über unsere nunmehr bereits 3-jährigen Erfahrungen nicht unangebracht, nicht nur, um den Rest des noch immer herumspukenden Mythus, Ochsenfleisch sei die einzige absolute Gewähr konstanter Toxinbildung, zu zerstreuen, sondern auch, um allen auf diesem Gebiete Arbeitenden die Mühe des Herumprobierens zu ersparen, zumal es uns gelang, ein äußerst einfaches Verfahren der Bouillonherstellung auszuarbeiten, welches alle bekannten an Bequemlichkeit und Zeitersparnis übertrifft, gleichzeitig aber mit mindestens ebenso großer Sicherheit dieselbe Toxinausbeute liefert wie die besten Vorschriften von Smith und Dean.

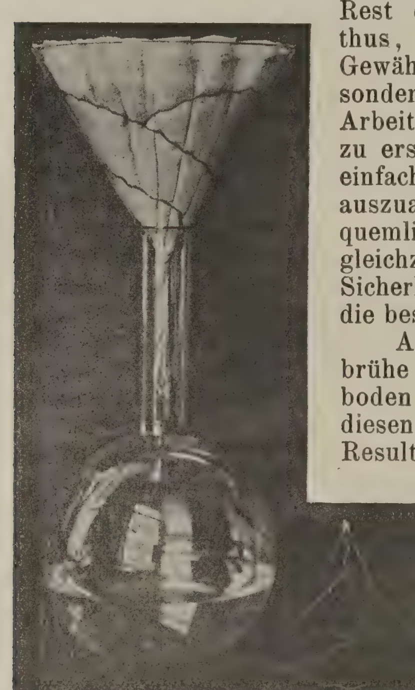


Fig. 1.

Anfänglich setzten wir einfacher Plazentabrühe noch Witte-Pepton zu (1915 Nährboden No. 21 II), dann aber ließen wir auch diesen Zusatz fort, ohne deshalb schlechtere Resultate zu erhalten. Unser Nährboden No. 28 (1916) wurde beispielsweise folgendermaßen bereitet: 4 l[3]) mittelfein zerschnittene Plazenten wurden mit 4 l Wasser versetzt und ca. 3 Stunden unter Nachgießen von Wasser gekocht. Filtrat auf 3 l eingeengt, mit 10-proz. NaOH bis zum schwachrosa Ton des Phenolphthaleïns heiß neutralisiert, in Kolben gefüllt und sterilisiert.

Dieser Nährboden lieferte — ohne Entzuckerung, ohne Marmorzusatz oder dergleichen mehr — konstant ausgezeichnet wirksame Toxine, war aber stark eiweißhaltig, was für praktische Zwecke wohl keinen wesentlichen Nachteil bildet, für wissenschaftliche Untersuchungen dagegen störend wirken kann. Unser endgültiges Verfahren (Nährboden No. 38) ist daher folgendermaßen abgeändert worden: 4 l mittelfein zerschnittene Plazenten (durchschnittlich 3 Plazenten auf 1 l) samt Blut werden mit 4 l Wasser und ca. 10 ccm konzentrierter HCl versetzt, gut umgerührt, ca. 2 Stunden lang — unter Nachgießen von Wasser — zu

1) Handb. von Kolle-Wassermann. 1913.
2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912.
3) Wir ziehen die volumetrische Schätzung breiiger Substrate dem Abwägen aus Bequemlichkeitsrücksichten vor. Auf peinliche Exaktheit kommt es hier bei beiden Verfahren nicht an.

einem bräunlichen Brei gekocht, abgeseiht, ausgepreßt und noch warm durch Papier filtriert. Das klare, hellgrüngelbe Filtrat wird mit 10-proz. NaOH bis zum rosa Ton des Phenolphthaleïns heiß neutralisiert und über 1 Stunde gekocht. Das massig ausfallende Albuminat wird abfiltriert. Die Reaktion wird wieder geprüft und eventuell korrigiert. Schließlich wird die kristallklare, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit in Kolben gefüllt und sterilisiert. Es ist hierbei zweckmäßig, eine kleine Probe für die Reaktionskontrolle nach der Sterilisierung zu reservieren, denn die Güte des Nährbodens hängt wesentlich von seiner Reaktion ab. Es resultieren 4 l relativ eiweißarmer Nährbouillon, welche weder auf Ansäuerung, noch auf Alkalisierung eine deutliche Trübung geben darf.

Das Zeitraubende und Komplizierte an diesem Verfahren ist nur das viele Filtrieren, vor allem das Filtrieren der bei der Neutralisation ausfallenden Alkali- bzw. Säurealbuminate, welche schwer und langsam zu trennen sind. Durch einen kleinen Kunstgriff, welcher leicht und überall dort, wo größere Mengen langsam filtrierender Flüssigkeiten zu bearbeiten sind, mit großem Nutzen anwendbar ist, hat der eine von uns (Srnka) diesen Nachteil wesentlich behoben. Es handelt sich um ein elastisches, jeder Trichterform leicht anzupassendes Gestell aus 4 welligen, an einem Ende zusammengelöteten Drähten, welche spiralig gebogen und gegen die Trichteröffnung durch Schleifen verbunden, gewissermaßen ein Trichtergerippe darstellen. Dieses Gestell wird als Unterlage für den Faltenfilter benutzt, wodurch verhindert wird, daß die große Flüssigkeitsmenge das Papier an die Trichterwand preßt und dadurch die Luftverbindung zwischen Glas und Falten gestört wird (s. Abbildung). Mit Hilfe dieser Vorrichtung gelingt es, die Filtrierzeit wesentlich abzukürzen, ja es gelingt sogar beim direkten Einsenken des Trichters in den Kolben, rasch zu filtrieren.

Die fertige Nährbouillon No. 38 ist, wie gesagt, relativ eiweißarm und auch arm an undialysablen Stoffen. Die Ferrocyankaliprobe ist natürlich positiv. Biuret- und Ninhydrinreaktion deutlich positiv, auch läßt sich in der Bouillon ein relativer Reichtum an Aminogruppen durch Formoltitrierung nachweisen. Die Bouillon enthält wohl etwas Zucker, reduziert schwach und dreht die Polarisationsebene nach rechts. Doch wirkt dieser geringe Zuckergehalt auf Toxinbildung und Wachstum der Bazillen keinesfalls störend, wenn nur die optimale Wasserstoffionenkonzentration eingehalten wird. Die wahre Reaktion unserer Bouillon entspricht dem $P_{H^{\cdot}}$ um — 7,8 [1]), und somit dem Reaktionsoptimum für das Wachstum der Diphtheriebazillen (nach eigenen, noch nicht veröffentlichten Erfahrungen). Am 1. Tage nach der Impfung ist wohl eine Säuerung zu bemerken; die Reaktion wird aber nie wirklich sauer und nähert sich nur dem Neutralpunkt. Am 2. Tage ist diese Säurebildung (es handelt sich hierbei höchstwahrscheinlich um Links-Milchsäure, die Bouillon wird auch zu dieser Zeit lävogyr) bereits überwunden, und von nun an kommt es zu starker Alkaliproduktion, welche nach 7—9 Tagen ihr Maximum erreicht ($P_{H^{\cdot}}$ um 8,5). Daraus ergibt sich am deutlichsten die Harmlosigkeit des geringen Zuckergehaltes unserer Bouillon (vgl. Spronck).

Das Wachstum der Diphtheriebazillen ist auf unserem Nährboden sehr üppig. Wir arbeiten jetzt, nachdem unser amerikanischer Stamm — ein

1) Elektrometrisch bestimmt (v. Gröer im Paulischen Laboratorium).

glänzender Giftbildner — uns verunglückt ist, seit 1916 mit einem Höchster Laboratoriumsstamm „Martha“, den wir der Liebenswürdigkeit des k. k. Serotherapeutischen Instituts (Hofrat Paltauf) verdanken. Er ist ein sehr guter „Haut-“ und auffallenderweise nur ein mäßiger Giftbildner, dessen Bouillonkulturfiltrate (auch nach der Deanschen Methode) nur selten die D. l. m von 0,01 und darunter erreichen und gewöhnlich um 0,02 gefunden werden. Dieser Stamm bildet auf unserer Bouillon schon innerhalb der ersten 24 Stunden eine schöne „Haut“. (Diese Hautbildung kann man am leichtesten durch Eintauchen eines sterilen, nur in der Niveauhöhe der Flüssigkeit mit Diphtheriekultur beimpften Glasstabes, begünstigen; das Wachstum erfolgt dann vom Zentrum aus um den eingetauchten Glasstab streng an der Oberfläche.) Schon am 2. Tage ist das Gift nachweisbar. Seine Hauptmenge wird innerhalb von 3—5 Tagen produziert. Am 5.—9. Tage färbt sich die Kultur dunkelbraun. Die Giftwerte unserer so gewonnenen Toxine schwanken wie gesagt um 0,02 ccm als kleinste tödliche Dosis. Oefters erreichen wir 0,01, sogar 0,008, 0,005 nur sehr selten (Maximum), manchmal, ohne nachweisbaren Grund, bekommen wir viel schwächere Toxine; das schwächste von uns beobachtete Toxin hatte eine D. l. m von 0,05 (Minimum). Bekanntlich sind das Erscheinungen, welche nur als Sekretionsschwankungen des Stammes gedeutet und durch keine der bekannten Züchtungsmethoden vermieden werden können. Augenblicklich verfügen wir leider über keinen besseren Giftbildner, welcher uns Vergleichsuntersuchungen erlauben würde. Jedenfalls liefert unser Verfahren keine schlechteren Resultate als die bisherigen klassischen Methoden.

Wir sind jetzt noch daran, die Methodik der Gewinnung des Diphtherietoxins durch Herstellung passender „Puffernährböden“ von genau berechenbarer Wasserstoffionenkonzentration zu verbessern und werden nach Abschluß der Untersuchungen über dieselben berichten.

Anhangsweise sei noch bestätigt, daß die Plazentabrühe als mindestens vollwertiger Fleischwasser- und Nährbouillonersatz für alle erdenklichen bakteriologischen Zwecke zu betrachten ist.

Zusammenfassung.

Als vollkommener und billiger Ersatz der Ochsen- bzw. Kalbfleischbouillon wird zur Gewinnung von Diphtherietoxin nach eigenem, äußerst einfachem Verfahren hergestellte Plazentabouillon empfohlen. Es werden die wichtigsten Eigenschaften dieses Nährbodens besprochen, unter Hinweis auf die Bedeutung optimaler H'-Konzentration für das Wachstum der Diphtheriebazillen. Endlich wird eine Vorrichtung zur Erleichterung der Filtration durch Faltenfilter beschrieben.

Literatur bei: Madsen, Handb. v. Kraus-Levaditi, Bd. 1. 1908 und Neißer u. Gins, Handb. v. Kolle-Wassermann, Bd. 5. 1913. (G. C.)

Die Brucksche und Wassermannsche Reaktion in den einzelnen Stadien der Syphilis und unter dem Einfluss der Behandlung.

[Aus dem Festungslazarett Ravensberg in Kiel, Syphilisabteilung (Chefarzt: Marine-Oberstabsarzt Dr. Gennerich).]

Von Marine-Oberassistenzarzt Dr. **W. Gärtner,**
früher Hilfsarzt im Lazarett, z. Zt. in der Türkei.

C. Bruck hat in der München. med. Wochenschr. 1917 No. 1, eine serochemische Reaktion zur Erkennung der Syphilis angegeben, die im wesentlichen darin besteht, daß der Niederschlag, der beim Vermischen von 0,5 ccm Blutserum, 2 ccm destilliertem Wasser und 0,3 ccm 25-proz. Salpetersäure entsteht, durch 16 ccm H_2O beim Gesunden in vollständige Lösung übergeht, während beim Syphilitiker ein ungelöster Rest bleibt.

Es kann nicht bestritten werden, daß diese neue, von Bruck angegebene Methode sich durch große Einfachheit auszeichnet, und daß ihr durch das Arbeiten mit wenigen konstanten Faktoren gegenüber dem Arbeiten mit biologischen Reagentien eine Ueberlegenheit zukommt. Wenn nun durch die Syphilis, und nur durch diese allein, eine Zustandsänderung des Blutserums herbeigeführt würde, die durch chemische Einwirkung zur Darstellung gebracht werden könnte, so wäre ein denkbar einfaches Mittel zur Erkennung der Syphilis gegeben.

Ursprünglich hatte ich es mir zur Aufgabe gemacht, die Brucksche Reaktion auf ihre Zuverlässigkeit, d. h. auf ihre Spezifität, zu untersuchen. Ich überzeugte mich aber, wie auch alle anderen Untersucher, sehr bald, daß sie keineswegs für Syphilis spezifisch ist. Es drängte sich mir bei weiterem Verfolg jedoch die Erkenntnis auf, daß die Reaktion in den einzelnen Stadien der Erkrankung gewisse Gesetzmäßigkeiten darbietet, und ich war bestrebt, diese gemeinsamen Gesichtspunkte aus der Menge der Erscheinungen herauszuschälen, denn es ist keineswegs angängig, daß eine Methode, welche fraglos Beziehungen zur Syphilis hat, die weit über das Zufällige hinausgehen, ohne weiteres verlassen wird, weil sie ihre praktische Verwendbarkeit nicht erwiesen hat.

Zunächst wird durch eingehende Untersuchungen an geeignetem Syphilismaterial festzustellen sein, wann man auf positive Resultate bei der Bruckschen Reaktion rechnen kann, und wann nicht. Aus diesen Grundsätzen ergibt sich die weitere Frage über die Gründe dieser Verschiedenheit. Letztere Frage ist jedoch kaum trennbar von der Theorie der Bruckschen Reaktion und fällt nicht mehr in den Rahmen einer durch Kriegsverhältnisse mit Arbeit reichlichst bedachten, praktisch-dermatologischen Tätigkeit, zumal die Brucksche Reaktion als serologische Methode zu allen Disziplinen der Medizin enge Beziehungen hat. Die Untersuchungen basieren daher zum überwiegenden Teil auf den klinischen Beobachtungen der Syphilis und greifen nur wenig auf andere Gebiete über. Ich glaube, daß die Ergebnisse aber nicht nur für die Beurteilung des Wesens der Bruckschen Reaktion Verwendung finden, sondern auch zur Klärung anderer, mit der Syphilis in Zusammenhang stehender Fragen herangezogen werden können.

Zunächst erstreckten sich die Untersuchungen auf das Verhalten der Reaktion in den einzelnen Stadien der Erkrankung (primäre, sekundäre, tertiäre, gummöse und vaskuläre Syphilis, Syphilis latens, Metasyphilis). Sodann wurde nachgeprüft, wie die Brucksche Reaktion sich unter der Behandlung ändert.

Als Vergleichsobjekt aller Untersuchungen wurde stets die Wassermannsche Reaktion herangezogen, welche in der Bakteriologischen Untersuchungsstelle der Ostseestation (Leiter: Marine-Oberstabsart Dr. Riegel) ausgeführt wurde. Ueber die Zuverlässigkeit der in diesem Laboratorium gemachten Wassermannschen Reaktionen glauben wir, uns keinen Bedenken hingeben zu brauchen; denn bei einem Material, von etwa 20000 Blutuntersuchungen im Jahre dürfte wohl die Forderung, jederzeit Vergleichsproben zur Hand zu haben, in vollstem Maße erfüllt sein. Wie aus den weiter unten wiedergegebenen Tabellen hervorgeht, decken sich die Resultate der Wassermannschen Reaktion in einwandfreier Weise mit den klinischen Befunden.

Daß nur mit 2 Antigenen (einem wässerigen und einem alkoholischen) gearbeitet wird, erscheint vielleicht bedenklich, aber da wir uns fast nie auf nur eine Blutprobe stützen, so gleicht sich das Arbeiten mit 2 Antigenen wieder aus. Bezüglich der in unseren Tabellen angewendeten Zeichen für positiven und negativen Wassermann gilt das folgende Schema:

Es entspricht:

+ starke Reaktion	= +++	der Autoren
± schwächere Reaktion	= ++	„ „
∓ schwache Reaktion	= +	„ „
— negative Reaktion	= —	„ „

Für die Brucksche Reaktion habe ich mich der gleichen Zeichen bedient.

+ bedeutet deutliche Kuppe von mindestens 1—2 mm Höhe,
± geringere Höhe,
∓ zeigt an, daß keine eigentliche Kuppe mehr gebildet ist, sondern daß sich nur geringe Auflagerungen auf dem Boden des Reagenzglases befinden,
— zeigt an, daß sich kein Niederschlag gebildet hat.

Opaleszenzunterschiede der Flüssigkeiten habe ich, im Gegensatz zu anderen Untersuchern, nicht gemacht.

Es ist zweifellos richtig, daß solche Unterschiede bei einzelnen Seren beobachtet werden, und zwar ist die Opaleszenz um so geringer, je mehr Salpetersäure zur Erzeugung eines Niederschlages erforderlich ist. Die Opaleszenz bildet also eine Vorstufe des Niederschlags.

Das Krankenmaterial des Lazaretts Ravensberg und die in der Marine straffe Zentralisation der Syphilisbekämpfung, Ueberwachung und die jahrelange Nachkontrolle aller Leute, die an Syphilis und weichem Schanker erkrankt waren, bieten eine seltene Gelegenheit, die klinische Beobachtung mit der serologischen in Einklang zu bringen.

Neben den syphilitischen und syphilisverdächtigen Blutseren haben wir noch alle Blutsera der Kranken der Hautabteilung untersucht, ferner die Sera einer größeren Reihe innerer Kranken aus dem Lazarett Kiel-Wik (Marine-Stabsarzt d. R. Dr. Loening), um festzustellen, inwieweit andere Momente, als die Syphilis, eine positive Brucksche Reaktion geben können. Diese Untersuchungen wurden aber bald abgebrochen, da sich meine Ergebnisse vollständig mit denen anderer Untersucher deckten.

Was die Technik der Bruckschen Reaktion anbetrifft, so haben wir uns auf das strengste an die von Bruck angegebene Methode gehalten. Wie später dargelegt werden wird, haben wir alle Fehlerquellen, welche die Reaktion durch falsches Arbeiten mit den Reagentien be-

einflussen können, experimentell in die Technik hineingebracht, und es soll daher an dieser Stelle nicht näher auf diese selbst eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß das 2-malige Auf- und Abwärtsneigen des Reagenzglases nach Zuführung der 16 ccm Wasser sich als nicht erforderlich erwiesen hat; daher wurde es in dem letzten Teil der Untersuchungen weggelassen.

Um eine möglichst große Gleichmäßigkeit in die Untersuchungen zu bringen, habe ich alle Untersuchungen selbst ausgeführt und die Resultate selbst abgelesen, und zwar ist die definitive Ablesung stets nach 12 Stunden erfolgt. Nur zum Auffüllen des Wassers wurde ein Mediziner — Maat herangezogen.

Bruck weist ausdrücklich auf die richtige Konzentration der offizinellen Salpetersäure hin, und wir können nur bestätigen, daß es von der größten Wichtigkeit ist, sich an diese Angaben zu halten. Durch unfreiwillige Verwendung höher konzentrierter Salpetersäure hatten wir restlos positive Reaktionen. Aus der Höhe der Kuppen ließ sich wegen der Verschiedenartigkeit der Reagenzgläser ein Resultat nicht mehr ableiten. Durch Bestimmung des spezifischen Gewichts und eventuelle Korrektur lieferte die Lazarettapotheke stets die gleiche Konzentration der Säure, so daß in dieser Beziehung Fehler ausgeschlossen werden können. Reichhaltige Erfahrungen zeigten, daß Schlüsse aus der Dichtigkeit des Niederschlags oder der Farbe keine große diagnostische Bedeutung haben. Die einzige einigermaßen konstante Beobachtung war die, daß bei stark positiven Syphilisfällen der Niederschlag geronnener Milch glich und grobe Flockenbildung zeigte. Bei ikterischen Seren zeigt die Flüssigkeit einen hell- bis smaragdgrünen Farbenton. Diese Farbänderung ist noch nachweisbar, wenn die Skleren bereits wieder entfärbt sind; sie kann daher zu diagnostischen Zwecken verwertet werden und steht der Gmelinschen Probe an Verläßlichkeit nicht nach. Braune Verfärbung rührt von Blutbeimengung her.

Die Verwendung fauliger Sera empfiehlt sich nicht, da sie, ebenso wie bei der Wassermannschen Reaktion, unspezifische Resultate geben können, was nach anderweitigen Versuchen von den Globulinen der Erythrocyten oder aber von der Alkaleszenz des Serums herrühren soll. Chylöse Seren geben meines Erachtens keine anderen Resultate, als nichtchylöse.

Immerhin wäre es nach den neueren Untersuchungen von Bruck von Wichtigkeit, bei chylösen Seren die Aziditätswerte zu untersuchen. Vielleicht läßt sich hierdurch ein weiterer Einblick in das Verhalten chylöser Seren gewinnen.

Der Gang der Untersuchung gestaltete sich folgendermaßen: Die Blutproben wurden am Morgen zwischen 8 und 10 Uhr den Kranken entnommen, und zwar in so reichlicher Menge, daß genügend Serum zur Anstellung der Versuche und der Wassermannschen Reaktion zu Gebote stand. Ein Zentrifugieren der Sera war in der Regel nicht erforderlich, da sich nach erforderlicher Lösung des Blutkuchens das Serum stets klar absetzte. Für jeden Kranken, der im Lazarett lag, wurde am Tage der Aufnahme ein Plan aufgestellt über die Reihe der Blutproben, die er während der Dauer seiner Behandlung im Lazarett zu machen habe, um auf diese Weise eiuwandfreies Material für den Einfluß der Behandlung auf die Reaktionen zu gewinnen. Insbesondere hat dieses für die Primärfälle Bedeutung, da auf diese Weise der Verlauf der Reaktion unter der Behandlung zum Ausdruck gebracht werden

konnte. Auch konnte so die von Gennerich geübte Provokation syphilitischer Herde durch Salvarsan untersucht werden. Bei den Sekundärfällen, den Lues latens- und metasyphilitischen Fällen wurden grundsätzlich mehrere Blutproben entnommen, wenn auch in größeren Abständen, um am einzelnen Fall Kontrolluntersuchungen anstellen zu können.

Bei Ulcus molle-Fällen, bei Bubonen und bei Balanitiden wurde ähnlich verfahren wie bei Primärfällen.

Täglich kamen auf diese Weise etwa 35—50 Sera zusammen, die gegen Abend angesetzt und am folgenden Morgen definitiv abgelesen wurden. 2mal in der Woche wurden dann die Blutproben zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion der Bakteriologischen Abteilung überwiesen. Dieser waren die klinischen Daten und die Ergebnisse der Bruckschen Reaktion nicht bekannt, so daß von vornherein eine etwaige Beeinflussung ausgeschaltet werden muß.

Im Verlaufe von 10 Wochen kamen über 2850 Blutproben zusammen. Diese wurden in Tabellen nach bestimmten Gesichtspunkten zusammengestellt. Es erscheint vielleicht unnötig, eine so große Zahl von Blutproben zu den Untersuchungen heranzuziehen, aber wenn man bedenkt, daß eine große Zahl unspezifischer Bruckscher Reaktionen vorkommt, so wird man zugeben müssen, daß nur aus der Masse der wiederkehrenden Erscheinungen Schlüsse gezogen werden können. Im Verlaufe der Untersuchungen stellte sich heraus, daß der von Bruck empfohlene Wert von 0,3 ccm HNO_3 nicht ausreichte, über die vorliegenden Fragen vollen Aufschluß zu bekommen; denn der Wert von 0,3 HNO_3 stellt gewissermaßen nur einen Ausschnitt aus dem Verhalten der Reaktion dar. Es sind daher von diesen 2850 Blutproben noch etwa 700 bis 1000 mit steigenden, bzw. fallenden Säuremengen untersucht.

Bei frischen Sekundärfällen zeigt sich die weitgehendste Uebereinstimmung zwischen Bruckscher und Wassermannscher Reaktion, und es erscheint zweifellos, daß die von Bruck gewählte Menge von 0,3 ccm Salpetersäure ausreicht, um deutliche Niederschläge in den Reagenzgläsern zu erzielen.

Ich begnüge mich nicht damit, ein einzelnes Beispiel für die Uebereinstimmung wiederzugeben, denn bei der nicht unerheblichen Zahl von unspezifischen Reaktionen wäre es denkbar, daß das angezogene Beispiel zufällig eine derartige Ausnahme darstellen könnte. Unbehandelte Exantheme haben ausnahmslos positive Brucksche Reaktion ergeben und diese über 4—6 Wochen beibehalten, d. h. bis zu der Zeit, in der auch die Wassermannsche Reaktion, trotz intensiver Behandlung, positiv zu bleiben pflegt (Tab. I).

Erklärung der Tabellen. Die erste Rubrik zeigt stets die Wassermannsche Reaktion an, und zwar das erste Zeichen den einen, das zweite den anderen Extrakt; die zweite Rubrik gibt die Brucksche Reaktion an. Dahinter stehen die etwa vorgenommenen Auswertungen.

Bezüglich der Auswertungen bei der Bruckschen Reaktion ist zu bemerken, daß ich immer nur die letzte Reaktion vor dem Verschwinden oder Auftreten eines Niederschlages angegeben habe, und zwar hinter der Rubrik, welche die Brucksche Reaktion bei 0,3 HNO_3 angibt. Wenn beispielsweise 0,28 + sich findet, so heißt dies, daß 0,26 negativ war. Oder aber, wenn 0,26 — geschrieben ist, so bedeutet es, daß 0,28 positiv war. Wenn 0,25 ∓ geschrieben ist, so ist damit gesagt, daß bis 0,26 keine eigentliche Niederschlagskuppe gebildet wurde.

Eine „kombinierte Kur" besteht aus 15 Kalomelspritzen und 6—8 intravenösen Salvarsannatrium- oder Altsalvarsaninfusionen von etwa 3 g Salvarsan. Unter „planmäßiger Behandlung" sind solche Kuren verstanden, deren behandlungsfreies Intervall nicht mehr als 3 Monate beträgt. Dieser Zeitraum ist deshalb so gewählt, weil etwaige, nach der ersten Kur noch zurückgebliebene, expansionsfähige Spirochätenherde in

Tabelle I.

Sekundärfälle mit Exanthem.

Fall	Datum			
1) Kr., OMtr.	27. 2.	++	+	
Ansteckung Ende	3. 3.	++	+	
Dez. 16	8. 3.	++	+	0,25 ∓
Laz.-Aufn. 26. 2. 17	16. 3.	++	+	0,28 +
Exanthem	18. 3.	++	+	
Kal.-Kur	10. 4.	∓∓	+	
	30. 4.	——	±	
	17. 5.	——	—	
	25. 5.	——	—	
2) Go., Mtr.	3. 2.	++	+	0,26 —
Ansteckung Mitte	8. 2.	++	+	
Dez. 16	15. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 2. 2. 17	18. 2.	++	+	0,24 ±
Exanthem	23. 2.	++	+	
Kal.-Kur	27. 2.	++	+	0,25 ∓
	6. 3.	++	+	0,25 ∓
3) Poll., Oek.-Hdw.	27. 2.	++	+	
Ansteckung Ende	7. 3.	++	+	0,20 ∓
Dez. 16	15. 3.	++	+	
Laz.-Aufn. 24. 2. 17	27. 3.	++	+	
Pustul. Exanthem	7. 4.	++	+	
Kal.-Kur, später	17. 4.	++	+	
Salvarsan	28. 4.	——	+	
4) Maz., Mtr.	14. 3.	++	+	
Ansteckung Mitte	19. 3.	++	+	
Jan. 17	26. 3.	++	+	
Laz.-Aufn. 13. 3. 17	2. 4.	++	+	
Exanthem	9. 4.	++	+	
Cal-Kur	15. 4.	++	+	
	4. 5.	+±	±	
	10. 5.	——	—	
	18. 5.	∓—	±	
	24. 5.	——	—	
5) Gu., Exz.-Untoff.	20. 1.	++	+	0,26 ∓
Ansteckg. Sept. 16	26. 1.	++	+	
Laz.-Aufn. 2. 1. 17	31. 1.	++	+	
Exanthem	11. 2.	++	—	
Ang. spec.	20. 2.	++	+	0,26 ∓
Kal.-Kur	27. 2.	∓∓	+	
	5. 5.	——	—	
6) Ju., Tp.-Mtr.	9. 2.	++	+	
Ansteckung Ende	14. 2.	++	+	
Dez. 16	19. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 18. 2. 17	24. 2.	++	+	
Exanthem	28. 2.	++	+	
Kal., spät. Schmier-	10. 3.	——	+	
kur	16. 3.	++	+	
1mal Salvarsan	22. 3.	++	+	
	29. 3.	++	∓	
	10. 4.	++	±	
	5. 5.	±∓	—	
7) Vo., O.Str.-Mtr.	1. 3.	++	+	0,26 ∓
Ansteckung Ende	6. 3.	++	±	
Nov. 16	16. 3.	++	+	0,28 —
Laz.-Aufn. 24. 2. 17	28. 3.	++	+	
Exanthem	7. 4.	±±	+	
Kal.-Kur	14. 4.	∓±	+	
Salvarsan	22. 4.	——	—	
	30. 4.	——	—	
	18. 5.	——	—	
	2. 6.	——	—	
8) Rö., Ing.	21. 1.	++	+	0,24 ±
Ansteckung Mitte	26. 1.	++	+	
Nov. 16	2. 2.	++	+	0,26 —
Lippenschanker-	11. 2.	++	+	0,26 ∓
Exanth.	18. 2.	++	+	0,24 ∓
Kal.-Kur, Salv.-Kur	23. 2.	——	+	
Abszeß von Anf.	2. 3.	——	+	0,25 ∓
Febr. bis Ende	10. 3.	——	+	0,28 ∓
März	22. 3.	——	+	
	30. 3.	——	+	
	11. 5.	——	—	0,32 ∓
9) Ha., Bottl,	23. 1.	++	+	
Ansteckung unbekannt	1. 2.	++	+	
	8. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 15. 1. 17	15. 2.	++	+	
Exanthem	22. 2.	++	+	
Salvarsan und Kal.-	28. 2.	++	+	0,26 +
Kur	5. 3.	++	+	0,24 +
	18. 3.	±±	+	0,26 +
	25. 3.	——	+	
	5. 4.	——		
	15. 4.	——	+	
	20. 4.	——	+	
	5. 5.	——	—	
	15. 5.	——	∓	
10) Wür., Schn.-Gst.	20. 2.	++	+	0,24 ∓
Ansteckg. Anfang	26. 2.	++	+	
Jan. 17	2. 3.	++	+	0,28 +
Laz.-Aufn. 19. 2. 17	8. 3.	++	+	0,26 —
Exanthem	14. 3.	++	+	0,28 ±
Ang. spec.	20. 3.	++	+	
	28. 3.	++	+	
	5. 4.	——	+	
	14. 4.	——	±	
	22. 4.	——	—	
	6. 5.	——	—	
11) Str., Fw.-Mt.	24. 1.	++	+	
Ansteckg. Anfang	31. 1.	++	+	
Dez. 16?	6. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 11. 1. 17	10. 2.	++	+	
Exanthem	18. 2.	++	+	0,26 ±
Schanker, allgem.	24. 2.	+±	+	
Drüsenschwund	5. 3.	±+	—	0,32 +
Mit As.-u. Schmier-	20. 3.	——	—	0,32 +
kur behandelt	30. 3.	——	—	0,32 +

dieser Zeit noch nicht wieder zu einer Allgemeindurchseuchung geführt haben können. Die nachfolgenden Kuren stellen also eine Fortsetzung der vorhergehenden Kur dar.

Zur Sterilisation eines Wassermannschen negativen Primärfalles genügt, nach den Erfahrungen des Marinematerials, mit höchster Wahrscheinlichkeit 1 kombinierte Kur, für eine Sekundärsyphilis reichen 2 solcher planmäßig angewandten Kuren aus. Wassermann-positive Primärfälle, d. h. sogenannte Spätprimärfälle, werden nicht so intensiv wie Sekundärfälle behandelt. In der Latenz sind 3—4 planmäßige Kuren er-

forderlich, wobei zu berücksichtigen ist, daß die letzte Kur bei negativ gewordener Wassermannscher Reaktion begonnen wird. Die Tertiärerscheinungen sind im allgemeinen symptomatisch behandelt.

Die Quecksilberspritzen folgen stets in 4-tägigen Abständen, die ersten 4 Salvarsaninfusionen einer Kur in 4—5-tägigen Abständen, die letzten 2 oder 3 in 6—7-tägigen Abständen.

In den Tabellen ist bei jedem Fall das Datum der Ansteckung angegeben, das Datum des Eintritts in unsere Behandlung (Lazarettaufnahme), die bei der Aufnahme vorliegenden wesentlichen Erscheinungen und die Art der Behandlung.

Das quantitative Arbeiten mit Zehntelteilen eines Kubikzentimeters Salpetersäure birgt naturgemäß die Gefahr von Pipettierfehlern in sich. Daher ist es ratsam, zur Titration des Niederschlags nicht mit steigenden, bzw. fallenden Mengen von Salpetersäure zu arbeiten bei gleichbleibendem Wasserzusatz, sondern, umgekehrt, bei gleichbleibender Salpetersäuremenge mit steigendem bzw. fallendem Wasserzusatz. Bei Verwendung von Wasser ist man nicht auf Zehntelteile eines Kubikzentimeters angewiesen, sondern es genügen halbe Kubikzentimeter, um einen scharfen Unterschied zwischen Niederschlag und vollständiger Lösung desselben zu erzielen.

Ich habe mich dieser Methode bisher nicht bedient, um mir nicht die Vergleichsmöglichkeit meiner Ergebnisse mit den in der Literatur niedergelegten Ergebnissen zu nehmen.

Außer diesen Fällen zeigen noch etwa 15 andere gleichfalls restlos positive Resultate; sie sind nicht aufgeführt, da sie nicht so eingehend verfolgt sind, wie die angeführten Beispiele.

Bruck teilt in seiner 2. Veröffentlichung mit, daß von 36 Wa.-positiven Sekundärfällen 33 bei 0,3 HNO_3 einen Niederschlag zeigten. Pöhlmann sah bei 11 untersuchten Fällen mit manifesten Sekundärerscheinungen 7 positive und 4 negative Resultate. Vielleicht erklärt sich die Verschiedenheit von den hier wiedergegebenen Befunden dadurch, daß schon die Behandlung einen Einfluß ausgeübt hat, oder daraus, daß es sich um Rezidive der Sekundärperiode handelt, bei denen das Alter der Erkrankung $^1/_2$ Jahr überschritten hat. Wie später gezeigt wird, liegen hier die Verhältnisse anders, als zur Zeit des ersten Exanthems. Aehnlich sind die Befunde Stümpkes, Bachs, Nathans und anderer zu erklären.

Bei Beurteilung der wiedergegebenen Tabellen beachte man zunächst nur die ersten 3 bis 4 Proben, da bei ihnen noch keine Behandlung stattgefunden hat, bzw. die Behandlung noch nicht ins Gewicht fällt, wie später gezeigt wird.

Die Grenze des Niederschlags liegt bei den Sekundärfällen mit frischem Exanthem am niedrigsten, d. h. es läßt sich schon bei einer Menge von 0,22 bis 0,24 ccm Salpetersäure eine einwandfreie positive Reaktion beobachten.

In den Fällen mit fraglicher Bruckscher Reaktion bei 0,3 ccm HNO_3 gegen Ende der Kuren zeigt sich, daß ein absolut einwandfreier Niederschlag bei 0,32 Salpetersäure austitriert werden kann, während beim normalen Serum 0,36 ccm noch keinerlei Niederschlag ergeben. Weiter unten werden Beispiele dafür angeführt, daß in den alten unbehandelten Sekundärfällen bei 0,3 ccm kein Niederschlag entsteht, daß dahingegen bei 0,32 und 0,34 ccm ein deutlicher Niederschlag sich zeigt. Dieses alles besagt, daß gegenüber dem normalen Serum doch eine Vermehrung der in Frage stehenden Reagine sich findet. Bevor aber auf diese Erscheinungen weiter eingegangen wird, soll noch erwähnt werden, daß anscheinend auch die Art des Exanthems auf den Ausfall der Bruckschen Reaktion von Einfluß ist. Je stärker das Exanthem ausgebildet ist, um so intensiver scheint der Bruck positiv zu sein. Der Einfluß der Behandlung wird später im Zusammenhang besprochen.

Ich habe viele Auswertungen normaler Seren vorgenommen und die normale Grenze festzustellen gesucht. Ein absolutes Maß läßt sich

nicht geben, wie auch Müller angibt. Zweifellos bestehen individuelle Verschiedenheiten, die aber nie so groß sind, daß auch bei Normalen die Niederschlagsgrenze bei 0,3 HNO_3 liegt.

Pöhlmann hat 60 Gonorrhöen untersucht und nur 2 positive Resultate gesehen. Diese beiden positiven Befunde können sich sehr wohl aus latenten Krankheitszuständen (vielleicht Tuberkulose) erklären. Ich sehe hier von der Wiedergabe negativer Befunde ab und verweise auf die Untersuchungen aller übrigen Autoren, z. B. Bach, welche sich mit der Bruckschen Reaktion bei Gesunden beschäftigt haben. Aus ihnen geht hervor, daß die Niederschlagsgrenze meistens oberhalb 0,35 liegt, und daß vielfach erst bei 0,4 eine opalartige Trübung als Vorstufe eines Niederschlags beobachtet wird. Ich beschränke mich hier darauf, zu zeigen, daß auch wiederholte Blutentnahmen bei ein und demselben Patienten negativ bleiben. Es handelt sich um Kranke, die mit Salvarsan provoziert wurden, und bei denen nach dem Auftreten positiver Wa.-Reaktion gefahndet wurde; bei beiden war das Vorliegen von Syphilis sehr unwahrscheinlich (Tab. II).

Tabelle II.

12) Wi., Ing-Appl.	2. 2.	——	—	0,33 —
Angebl. vor 2 Jahren Roseola	8. 2.	——	—	
	11. 2.	——	—	0,38 —
Provokator. 3 Salvarsan	14. 2.	——	—	
	17. 2.	——	—	
	20. 2.	——	—	
	23. 2.	——	—	
	26. 2.	——	—	
13) Kel., Lt.	1. 4.	——	—	
Syphilophobie	5. 4.	——	—	
Provokator. 2 Salvarsan	9. 4.	——	—	
	12. 4.	——	—	
	15. 4.	——	—	

Den Sekundärfällen am nächsten stehend sind diejenigen Primärfälle, welche schon mit positiver Wassermannscher Reaktion in Zugang gekommen sind, bei denen also die Erkrankung nicht mehr lokal beschränkt, sondern wo die Ausbreitung über den ganzen Körper (Allgemeindurchseuchung) ihrem Abschluß nahe ist (Tab. III).

Tabelle III.

Spätprimärfälle kurz vor Ausbruch des Exanthems.

14) Wel., Hzr.	22. 1.	++	+	
Ansteckg. 24. 11. 16	30. 1.	++	+	
Laz.-Aufn. 19. 1. 17	2. 2.	++	+	
Inf.-Alt. 8 Wochen	4. 2.	++	+	
Kal.-Salv. ab 22. 2.	7. 2.	++	∓	
Schmierkur	15. 2.	++	∓	
	20. 2.	++	∓	
	27. 2.	++	±	
	2. 3.	++	—	
	7. 3.	++	+	
	12. 3.	+±	—	
	22. 3.	±±	—	
	4. 4.	——		
	28. 4.	——	—	
15) Kla., OBGst.	27. 2.	++	+	
Ansteckung Anf. Jan.	2. 3.	++	+	
	5. 3.	++	+	
Laz.-Aufn. 20. 2. 17	8. 3.	++	+	
Inf.-Alt. 7 Wochen	10. 3.	++	+	0,28 ±
P. A. Spir. pos.	14. 3.	++	+	
Kal.-Salv.-Kur.	18. 3.	++	+	
	26. 3.	++	+	
	1. 4.	∓∓	+	
	9. 4.	∓—	+	
	17. 4.	——	±	
	3. 5.	——	—	
16) Hen., Mtr.	9. 1.	++	+	
Ansteckung Anf. Dez. 16	23. 1.	++	+	
	30. 1.	±+	+	
Laz.-Aufn. 8. 1. 17	3. 2.	++	+	0,28 ∓
Inf.-Alt. 7-8 Woch.	6. 2.	++	+	
P. A. Spir. pos.	9. 2.	±+	+	0,27 ±
Kal.-Salv.-Kur	17. 2.	∓∓	—	
	26. 2.	——	∓	
	4. 3.	——	—	
	17. 3.	——	±	0,28 —

Es handelt sich meist um eine Ansteckung vor 7—8½ Wochen, und es ist ohne weiteres einleuchtend, daß die Wassermannsche

Reaktion bereits seit längerer Zeit besteht. Bei der starken Uebereinstimmung der Reaktionen, die bei den frischen Sekundärfällen gefunden wurde, ist es nicht zu verwundern, daß auch hier sich die gleiche oder wenigstens eine ähnliche Uebereinstimmung zeigt.

Von besonderem Interesse ist es, zu verfolgen, wie die Bruck-Reaktion positiv wird. An 4 Beispielen, die wegen negativen Spirochätenbefundes oder wegen verkannten chancre mixte zunächst nicht antisyphilitisch behandelt wurden, kann man sehen, wie die Niederschlagsgrenze heruntertritt, und zwar übt hier, was besonders hervorgehoben sei, die Behandlung noch keinen Einfluß auf die Bruck-Reaktion aus. Besonders lehrreich sind die Beispiele der Tab. IV und die Beispiele 21, 22 und 24 der Tab. V.

Tabelle IV.

Ulcus molle-Fälle. Erst nach Auftreten wiederholter positiver Wassermann-Reaktion antisyphilitische Behandlung.

17) Wei., OMtr.	19. 1.	——		
Ansteckung Ende	22. 1.	∓+	—	0,35 ∓
Dez. 16	26. 1.	++	±	0,33 +
Laz.-Aufn. 18. 1. 17	29. 1.	++	+	
Inf.-Alt. 3-4 Woch.	2. 2.	++	+	
Zunächst Ulcus	5. 2.	++	—	
molle - Behandlg.,	8. 2.	++	∓	
ab 30. 1. Salv. u.	11. 2.	++	+	
Schmierkur	14. 2.	±±	∓	
	19. 2.	++	+	
	24. 2.	++	+	
	2. 3.		—	0,32 +
	4. 3.	∓∓	—	
	14. 3.	——	—	
	21. 3.	——	±	
	13. 5.	——	—	
18) Plö., OSigMt.	21. 2.	——	—	
Ansteck.g 12. 2. 17	26. 2.	——	—	
Laz.-Aufn. 20. 2. 17	2. 3.	——	+	
Inf.-Alter 8 Tage	6. 3.	++	—	
Bis 11. 3. auf Ulcus	11. 3.	++	±	
molle behandelt,	16. 3.	++	∓	
dann Ars.-Saliz.-	23. 3.	++	+	
Kur	28. 3.	++	+	
	1. 4.	++	+	
	10. 4.	++	+	0,28 --
	2. 5.	——	—	
	10. 5.	——		
19) Bes., P., Vz.-	25. 2.	——	—	
Strm. d. R.	1. 3.	++	±	
Ansteckung 8. 2. 17	5. 3.	++	+	0,28 —
Laz.-Aufn. 24. 2. 17	7. 3.	++	+	
Inf.-Alt. 4 Wochen	10. 3.	±±	+	
P. A. Spir. ++	13. 3.	++	+	
Auf Ulcus molle	17. 3.	++	±	0,28 —
and. O. vorbeh.	22. 3.	±±	±	
Kal.-Salv.-Kur	27. 3.	∓±	—	
	1. 4.	——	—	
	4. 4.	——	—	
	7. 4.	——	—	
	26. 4.	——	—	
	3. 5.	——	—	
	19. 5.	——	—	
20) Gö., MtrArt.	6. 1.	——		
Ansteckg. 27. 12. 16	22. 1.	++	—	0,35 ∓
Laz.-Aufn. 6. 1. 17	27. 1.	++	—	0,32 ±
Inf.-Alt. 2 Wochen	31. 1.	++	+	
Zunächst Ulcus	2. 2.	++	+	0,28 —
molle! Nach Fest-	4. 2.	++	+	0,28 —
stellung ++ Wa.	6. 2.	——	+	0,28 —
Beginn der Behand-	8. 2.	∓+	+	
lung, ab 29. 1. bis	10. 2.	++	∓	
6. 3. Kal.-Salv.-	12. 2.	++	+	
Kur	15. 2.	∓±	+	0,28 +
	18. 2.	∓—	+	0,26 ±
	21. 2.	++	+	0,26 +
	26. 2.	∓∓	+	
	2. 3.	±±	∓	
	6. 3.	——	+	0,27 ∓

Aehnlich müssen auch bei den anderen Primärfällen die Verhältnisse liegen. Leider war es nicht möglich, eingehendere Auswertungen der Bruck-Reaktion bei frischen Primärfällen durchzuführen, um nachzuweisen, wie die Bruck-Reaktion allmählich stärker wird, oder, mit anderen Worten, wie die Niederschlagsgrenze von Stufe zu Stufe herabtritt. Pöhlmann hat auch die Beobachtung gemacht, daß die Bruck-Reaktion später als die Wasssermann-Reaktion positiv wird.

In denjenigen Fällen, die mit negativer Wassermann-Reaktion in Zugang kamen, die aber während der Behandlung eine positive Wassermann-Reaktion darboten, ist auch ein gewisser Parallelismus zwischen Bruck- und Wassermann-Reaktion unverkennbar. Je

Tabelle V.
Wa-positive Primärfälle (5½—7 Wochen).

Fall	Datum	Wa	Bruck	HNO_3
21) La., OMtr.	7.2.	++	—	
Anst. 17.12.16	11.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 6.2.17.	14.2.	++	∓	0,33 +
Inf.-Alt. 6 Woch.	17.2.	++	∓	
P. A. Spir. ++	20.2.	++	+	0,27 ∓
Salv.-Schmierkur	27.2.	++	±	
	6.3.	++	—	
	16.3.	+±	±	
	25.3.	——	—	
	1.4.	——	—	
	14.4.	——	—	
22) Ham., OHzr.	15.3.	++	—	
Anst. Ende Jan. 17	19.3.	++	±	
Laz.-Aufn. 8. 3.	22.3.	++	∓	
Inf.-Alt. 6 Woch.	27.3.	——	—	
P. A. Spir. ++	4.4.	——	—	
Kal.-Salv.	12.4.	——	—	
	6.5.	——	—	
23) Bo., BtsMt.	21.3.	++		
Reinfektion	29.3.	++	+	
	3.4.	++	+	
	9.4.	++	+	
	13.4.	++	—	
	19.4.	+±	—	
	24.4.	∓∓	—	
	3.5.	±—	—	
24) Her., P., Mtr.	6.3.	++	—	
Anst. 13.1.17	13.3.	++	+	
Laz.-Aufn. 5.3.	20.3.	++	+	
Inf.-Alt. 7 Woch.	27.3.	++	+	
Lippenschanker	3.4.	±±	±	
Spir. ++	10.4.	——	+	
Kal.-Salv.-Kur	17.4.	——	—	
25) Pur., Ing.O.-Appl.	6.3.	++	+	
	8.3.	++	+	
Anst. 20.—30.1.17	10.3.	++	±	
Laz.-Aufn. 6.3.	14.3.	——	+	
Inf.-Alt. 6—8 W.	18.3.	++	+	
5 Primäraffekte	22.3.	++	+	
Spir. ++	26.3.	++	—	
Kal.-Salv.	1.4.	±±	±	
	12.4.	0	—	
	17.5.	——	—	
26) Ra., Btsmt.	2.3.	++	±	
Anst. 15.1.17	5.3.	++	+	
Laz.-Aufn. 1.3.	8.3.	——	±	
Inf.-Alt. 6 Woch.	12.3.	——	+	
P. A. Spir. ++	17.3.	±∓	+	
Kal.-Salv.	24.3.	——	∓	
	10.4.	——	+	
27) Mei., W., OMtr.	23.1.	++		
Anst. 28.11.16	27.1.	++	—	0,33 +
Laz.-Auf. 22.1.17	29.1.	++	∓	0,32 +
Inf.-Alt. 8 Woch.	31.1.	++	+	
P. A. Spir. ++	3.2.	++	∓	0,33 +
Allg. Drüsenschw.	5.2.	++	∓	0,32 +
	8.2.	++	±	
	11.2.	±+	—	0,33 +
	14.2.	——	—	0,32 ±
	19.2.	∓±	+	
	25.2.	++	—	
	1.3.	——	+	
	4.3.	——	∓	
28) Eis., OHzr.	31.12.	++		
Anst. Anf. Nov. 16	21. 1.	++	±	0,32 +
Lazar.-Aufnahme	26. 1.	++	+	
30.12.16	29. 1.	++	+	
Inf.-Alt. 8 Woch.	1. 2.	—+	+	
Spir. +	6. 2.	——	+	0,28 +
Allg. Drüsenschw.	9. 2.	——	+	0,27 ∓
Kal.-Salv.-Kur	13. 2.	——	+	0,26 +
Spät. Schmierkur	20. 2.	±∓	—	
	20. 3.	——	—	
	21. 4.	——	—	
29) Schü., UMtr.	11.1.	±+		
Inf.-Dat. unbek.	18.1.	++		
Laz.-Aufn. 10.1.17	25.1.	∓+	—	
Kal.-Salv.Kur	31.1.	∓±	—	
Inf.-Alter 8 Woch.	5.2.	±—	—	
	9.2.	——	—	
	12.2.	∓+	—	
	18.2.	±±	—	
	24.2.	——	—	
	1.3.	——	—	
	6.3.	——	—	
	22.3.	——	—	

länger die Wa-positive Schwankung dauert (Beispiel 30—34, Tab. VI, und die Beispiele der Tab. V), um so wahrscheinlicher tritt im Verlauf der Wa-positiven Schwankung auch eine positive Bruck-Reaktion auf, dahingegen bleibt letztere bei 0,3 HNO_3 negativ, je kürzer die positive Wa-Schwankung dauert (Beispiel 35—37, Tab. VI).

Bei Zugrundelegung des Wertes von 0,3 HNO_3 leistet die Bruck-Reaktion weniger als die Wassermann-Reaktion. Aber durch die Auswertung mit fallenden, bzw. steigenden Salpetersäuremengen kann man viele Reaktionen mit in die Betrachtung hineinnehmen, die sonst ausgeschaltet werden. Es fragt sich nun, ob auch in denjenigen Fällen, die wohl eine kurzdauernde positive Wa-Schwankung darbieten, aber bei 0,3 HNO_3 negativ reagieren, ein Herabtreten der Niederschlagsgrenze beobachtet werden kann. Ich möchte dieses annehmen. Leider kann ich es mit Beispielen nicht einwandfrei belegen, zumal der später zu besprechende Einfluß der Be-

Tabelle VI.

Anfänglich Wa-negative Primärfälle.

30) Bes., W.,	13. 2.	∓∓	—		
VStrm. d. R.	17. 2.	++	—		
Anst. 23. 1. 17?	20. 2.	++	+		
Laz.-Aufn. 12. 2.	24. 2.	+∓	∓		
Inf.-Alt. 3 Woch.?	28. 2.	∓±	+		
P. A. Spir. ++	6. 3.	——	—	0,32	+
Kal.-Salv.-Kur	12. 3.	——	+		
	19. 3.	——	—	0,32	±
	24. 4.	——	—		
31) Dun., OZahlm.-Appl.	6. 3.	∓—	—		
	12. 3.	±±	—		
Anst. unbekannt	16. 3.	++	+	0,28	—
Laz.-Aufn. 9. 3. 17	20. 3.	++	+	0,28	—
P. A. Spir. ——	24. 3.	++	—		
Kal.-Salv.-Kur	28. 3.	++	—		
	1. 4.	±+	—		
	5. 4.	+±	—		
	9. 4.	——	—	0,32	+
	18. 4.	——	—		
	22. 4.	——	—		
	30. 4.	——	—		
	12. 5.	——	—		
32) Kel., IngOAsp.	21. 2.	——	—	0,32	+
Anst. 15. 1. 17	27. 2.	++	±		
Laz.-Aufn. 21. 2.	2. 3.	++	∓		
Inf.-Alt. 5 Woch.	5. 3.	++	±	0,32	—
P. A. Spir. ++	10. 3.	++	—		
Kal.-Salv.-Kur	13. 3.	±±	+	0,28	—
	16. 3.	∓∓	±	0,28	—
	19. 3.	——	—	0,33	±
	22. 3.	——	±		
	25. 3.	——	±		
	27. 3.	——	∓		
	15. 4.	——	±		
33) Hi., OMtr.	6. 2.	——	—	0,33	+
Anst. unbekannt	9. 2.	∓∓	+		
Laz.-Aufn. 5. 2.	12. 2.	±±	+		
P. A. Spir. ++	16. 2.	±∓	+		
Kal.-Salv.-Kur	18. 2.	±±	+		
	22. 2.		∓		
	1. 3.	——	∓		
	9. 3.	——	±		
	15. 3.	——	—		
	18. 3.	——	—	0,32	+
	21. 3.	——	—		
	2. 4.	——	∓		
	11. 5.	——	—		
34) Rei., Mtr.	29. 1.	——	—	0,33	—
Anst. Anf. Jan. 17	7. 2.	∓∓	+		
Laz.-Aufn. 6. 2.	10. 2.	∓—	±		
Anst.-Alt. 4—6 W.	13. 2.	∓∓	—		
P. A. Spir. +	16. 2.	∓∓	±		
	19. 2.	∓—	+		
	22. 2.	——	±		
	26. 2.	——	—		
	1. 3.	∓∓	±		
	2. 5.	——	—		
35) Lor., Mtr.	27. 1.	——	+		
Anst. 14. 1. 17?	2. 2.	++	—	0,33	+
Laz.-Aufn. 29. 1.	5. 2.	++	—	0,32	—
Inf.-Alt. ?	8. 2.	++	—		
P. A. Spir. ++	11. 2.	++	—	0,33	—
ab 3. 2. Kal.-Salv.-Kur	14. 2.	——	—		
	18. 2.	——	∓	0,28	—
	20. 2.	——	—		
	24. 2.	——	—		
	1. 3.	——	—	0,32	+
	6. 3.	——	—		
	15. 4.	——	—		
36) Har., Mtr.	1. 2.	——	—		
Anst. 22. 12. 16	4. 2.	∓+	—	0,32	—
Laz.-Aufn. 31. 1. 17	7. 2.	++	—	0,33	—
Inf.-Alt. 5 Woch.	10. 2.	∓+	—	0,33	—
P. A. Spir. ++	13. 2.	——	∓		
Kal.-Salv.-Kur	16. 2.	——	+		
	22. 2.	——	+		
	27. 2.	——	—		
37) Wil.. FwMt.	20, 1.	——			
Anst. Ende Okt. 16?	25. 1.	——	—	0,35	—
Laz.-Aufn. 20. 1. 17	29. 1.	——	—	0,32	+
Inf.-Alt. 3 Mon.?	3. 2.	∓±	—	0,33	+
P. A. Spir. ++	7. 2.	∓—	—		
Kal.-Salv.-Kur	11. 2.	——	—		

handlung auf die Bruck-Reaktion das Bild stören kann. Auf Grund folgender Betrachtung darf man aber ein Herabtreten wohl annehmen.

Wenn unter der Behandlung serumnegative Fälle eine positive Wassermannsche Schwankung geben, so ist anzunehmen, daß die bereits positiv zugehenden Fälle kurz nach Einleitung der Behandlung einen — ich möchte sagen „hochwertigeren" — Wassermann aufweisen müssen, infolge des Zerfalls syphilitischer Granulationen unter der Behandlung (s. w. u.). Allerdings kommt diese Methode mit der üblichen Wassermannschen Reaktion nicht zum Ausdruck, da man sich hier einer Auswertung im allgemeinen nicht bedient. Die Beispiele der Tab. V und VI zeigen, daß unter der Behandlung die Brucksche Reaktion positiv wird. Man kann das Herabsteigen der Reaktion direkt ver-

Tabelle VII.

Wa-negative Primärfälle.

38) Pal., Mtr.	25. 1.	——	—	0,33 +
Anst. 26. 12. 16	31. 1.	——	—	0,32 +
Laz.-Aufn. 9. 1. 17	3. 2.	——	—	0,32 +
P. A. Spir. ++	5. 2.	——	—	0,32 +
Kal.-Salv.-Kur	6. 2.	——	—	
ab 25. 2. Salizyl	10. 2.	——	—	0,33 +
	17. 2.	——	—	
	25. 2.	——	—	
	5. 3.	±±	—	0,32 +
	13. 3.	——	—	0,34 —
39) Pfeu., THzr.	26. 1.	——	—	0,32 ±
Anst. 15. 11. 16	30. 1.	——	—	0,35 —
Laz.-Aufn. 13. 1. 17	2. 2.	——	—	0,34 ±
Inf.-Alt. 8 Woch. (?)	4. 2.	——	—	0,32 —
P. A. Spir. ++	7. 2.	——	—	
reg. Leistendrüsen-schwellung	12. 3.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur				
40) Har., Mtr.	23. 2.	——	—	
Anst. 8. 1. 17	25. 2.	——	—	
Laz.-Aufn. 19. 2. 17	28. 2.	——	—	
Inf.-Alt. 5 Woch.	1. 3.	——	—	0,36 ±
P. A. Spir. +	4. 3.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur	7. 3.	——	—	
	10. 3.	——	—	
	17. 5.	——	—	
41) Jus., TpOH.	25. 1.	——	—	0,35 —
Anst. 28. 12. 16?	1. 2.	——	—	0,33 +
Laz.-Aufn. 9. 1. 17	4. 2.	——	—	0,32 —
Anst.-Alt.?	7. 2.	——	—	
P. A. Spir. ++	12. 2.	——	—	
links Leistendrüs.-Schwellung	16. 2.	——	—	0,33 —
Kal.-Salv.-Kur	20. 2.	——	∓	
	28. 2.	——	—	
	6. 3.	——	—	
42) Roen., IngAsp.	24. 1.	∓—	—	0,35 —
Anst. Ende Dez. 16	25. 1.	——	—	
Laz.-Aufn. 13. 1. 17	29. 1.	——	—	
Inf.-Alter 3 Woch.	2. 2.	——	—	0,33 ±
P. A. Spir. ++	6. 2.	++	—	0,33 +
Kal.-Salv.-Kur	10. 2.	——	—	0,33 ±
	3. 3.	——	—	
	12. 3.	——	—	
	1. 4.	——	—	
43) Ank., Fähnr.	30. 1.	——	—	0,32 —
Anst. 4. 1. 16	2. 2.	——	—	0,32 ±
Laz.-Aufn. 13. 1. 17	5. 2.	——	+	
Inf.-Alter?	8. 2.	——	—	0,32 ∓
P. A. Spir. ++ u. Tripper	11. 2.	——	—	0,34 —
Kal.-Salv.-Kur	15. 2.	——	—	0,32 +
	19. 2.	——	—	
	25. 2.	——	—	
	3. 3.	——	—	
	12. 3.	——	—	
44) Hol., FTMt.	18. 1.	∓—		
Anst. 15. 2. 17?	25. 1.	——	—	0,35 ∓
Laz.-Aufn. 22. 2. 17	27. 1.	——	—	0,33 ∓
Inf.-Alter?	2. 2.	—∓	+	
P. A. Spir. ++	4. 2.	——	—	0,32 +
Salv.- u. Schmierk.	7. 2.	——	—	0,33 +
	14. 2.	——	—	0,32 ∓
45) Hap., F. H. Arzt	11. 4.	——	—	
Anst. 20. 3. 17	15. 4.	——	∓	
Laz.-Aufn. 10. 4. 17	20. 4.	——	—	
Inf.-Alt. 3 Woch.	30. 4.	——	—	
P. A. Spir. ++	9. 5.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur				
46) Schw., TpOMtr.	23. 2.	——	—	0,36 +
Anst. 17. 1. 17	27. 2.	——	—	
Laz.-Aufn. 22. 2.	2. 3.	——	—	0,32 +
Inf.-Alt. 6—7 W.	5. 3.	——	—	0,32 +
P. A. Spir. ++	8. 3.	——	+	
Kal.-Salv.-Kur	13. 3.	——	+	
	16. 3.	——	+	
47) Mar., TpHzr.	6. 2.	——	—	0,33 —
Anst. Ende Dez. 16	8. 2.	——	—	
Laz.-Aufn. 5. 2. 17	10. 2.	——	+	
Inf.-Alt. 5 Woch.	12. 2.	——	—	
P. A. Spir. ++	14. 2.	——	∓	
Kal.-Salv.-Kur	17. 2.	——	∓	
	20. 2.	——	∓	
	23. 2.	——	∓	
	27. 2.	——	+	
	3. 3.	——	+	
48) Reu., Lt. d. R.	11. 2.	——	—	
Anst. 20. 1. 17	14. 2.	——	—	
Laz.-Aufn. 11. 2.	17. 2.	——	—	0,36 ∓
Inf.-Alt. 3½ Woch.	20. 2.	——	±	0,26 —
P. A. Spir. ++	24. 2.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur	2. 3.	+∓	∓	
	10. 3.	——	—	
	28. 4.	——	—	
49) Ha., Mtr.	17. 4.	——	—	
Anst. 1. 4. 17.	22. 4.	——	—	
Laz.-Aufn. 16. 4.	25. 4.	——	—	
P. A. Spir. +	28. 4.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur	1. 5.	——	—	
	4. 5.	∓∓	—	
	15. 5.	——	∓	
	24. 5.	——	—	
	2. 6.	——	—	
50) i. d. B., ObMsch.-Mt.	29. 4.	——	—	
Anst. Anf. April 17	4. 5.	——	—	
Laz.-Aufn. 28. 4.	9. 5.	++	—	
P. A. Spir. +	14. 5.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur	19. 5.	——	—	
	24. 5.	——	—	
	29. 5.	——	—	
	6. 6.	——	—	

Tabelle VIII.

Sekundärfälle (Rezidive).

Fall	Datum			
51) Sch., TpBtsmt.	1.2.	++		
Ansteckg. Juli 16	11.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 10.2.17	19.2.	++	+	
Inf.-Alter 6 Mon.	24.2.	++	+	
unbehandelt bis z.	28.2.	++	+	0,25 ±
Laz.-Aufn.	4.3.	++	+	
Kur Mitte März	9.3.	++	+	0,26 ±
beendet	11.4.	++	±	0,32 +
Condylome	15.4.	++	—	
Kal.-Salv.-Kur				

Fall	Datum			
52) Dü., SanMt.	27.1.	++	∓	
Ansteckung 19. 9.	30.1.	++	±	
16 (?)	4.2.	++	—	
Laz.-Aufn. 27.1.17	10.2.	++	+	
Inf.-Alter 4 Mon.	20.2.	++	+	0,27 ±
unbehandelt	26.2.	++	±	
Alopecia spec. path.	3.3.	++	+	
Liquor	6.3.	±±	—	
Kal.-Salv.-Kur	11.3.	±±	±	
	21.4.	——	—	

Fall	Datum			
53) Weh., Tp.-Mtr.	24.1.	++	+	
Ansteckung Ende	28.1.	++	+	
Nov. 16	1.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 23.1.17	3.2.	++	∓	0,33 +
Inf.-Alter 8 Woch.	6.2.	∓∓	∓	
Frühsek. Syphilis	9.2.	++	+	0,27 ±
Kal.-Kur	13.2.	++	—	0,33 ±
	18.2.	++	+	0,26 ∓
	24.2.	++	+	
	5.3.	++	±	
	10.3.	±+	—	

Fall	Datum			
54) Pah., Mtr.	24.3.	++	+	
Ansteckung Mitte	29.3.	++	+	0,26 ±
Dez. 16	5.4.	++	+	
Laz.-Aufn. 23.3.17	12.4.	++	+	
Inf.-Alter 1/4 Jahr	22.4.	+±	—	
Condylome ad	30.4.	∓—	±	
anum et scrotum	6.5.	∓∓	∓	
Alopecia path. Liq.	15.5.	——	—	
Kal.-Kur				

Fall	Datum			
55) Bau., Btsmt.	20.1.	++		
Ansteckung Mitte	3.2.	++	∓	
Okt. 16	10.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 20.1.17	16.2.	++	+	
Inf.-Alter 3 1/2 Mon.	23.2.	++	+	
Exanthem u. Con-	28.2.	++	+	
dylome	5.3.	∓—	+	0,28 ±
Kal.-Salv.-Kur	10.3.	——	+	0,28 ∓
	16.4.	——	—	

Fall	Datum			
56) Mös., OM.-Mt.	23.3.	++	+	0,26 ±
Ansteckg. Okt. 16	29.3.	++	+	
Laz.-Aufn. 23.3.17	1.4.	++	+	
Inf.-Alter 1/2 Jahr	14.4.	++	±	
Psoriasiform.Syph.	30.4.	——	—	
Psoriasis plantaris	10.5.	±∓	—	
et palm.	6.6.	——	--	
Path. Liquor				
Kal.-Salv.-Kur				

Fall	Datum			
57) Hub., MHzr.	30.1.	++	—	
Ansteckg. Aug. 16	1.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 29.1.17	7.2.	++	∓	
Inf.-Alter 1/2 Jahr	14.2.	++	+	
Exanthem,	20.2.	++	+	
Condylome	25.2.	++	+	

Fall	Datum			
58) Fre., OVrmGst.	13.2.	++	+	
Ansteckung Ende	16.2.	∓∓	+	0,22 ∓
Nov. 16	22.2.	++	+	
Laz.-Aufn. 13.2.17	7.3.	∓±	+	0,26 +
Inf.-Alter 1/4 Jahr	9.3.	∓±	+	
Exanthem, Condyl.	14.3.	∓∓	+	
Lues ignoré, path.	21.3.	——	+	
Liquor	26.3.	——	+	
Starke Gewichtsab-	4.4.	——	+	
nahme!				
Kal.-Salv.-Kur				

Fall	Datum			
59) The., Ft.-Gst.	8.12.	++		
Ansteckg. 29.8.16	15.1.	±±		
Laz.-Aufn. 5.12.16	3.2.	—∓	+	0,28 —
Inf.-Alter 3 Mon.	6.2.	——	±	0,33 +
Exanth. u. Plaques	11.2.	——	∓	0,33 +
Kal.-Salv.-Kur ab	17.2.	——	±	
8. 12.				

Fall	Datum			
60) Stie., Hzr.	7.2.	++	∓	
Ansteckg. Juli 16	11.2.	++	∓	
Laz.-Aufn. 6.2.17	16.2.	++	—	
Inf.-Alter 1/2 Jahr	21.2.		+	
Angina spez.	1.3.	++	+	
Nur Kal.-Kur	5.3.	++	∓	
	13.3.	±∓	+	0,28 ∓
	19.3.	±∓	+	
	26.3.	+±	+	
	10.4.	——	+	0,28 —

Fall	Datum			
61) Schei., Mtr.	28.2.	++	—	
Zunächst ander-	3.3.	++	—	
weitig wegen Rö-	16.3.	∓—	±	
teln behandelt.				
Mit 7 Wochen				
Schmierkur vor-				
behandelt.				
Nach 2 Salv. Wa.				
Re. ∓ ∓				

Fall	Datum			
62) Ko., Utoffz.	8.2.	++	±	
Ansteckg. Juli 15	14.2.	++	—	
Laz.-Auf. 13.2.17	17.2.	++	+	
Inf.-Alter 1 1/2 Jahr	22.2.	++	∓	
Allg. Drüsenschw.,	1.3.	++	+	0,26 ±
unbehandelt	10.3.	±±	+	
Kal.-Salv.-Kur	19.3.	++	+	0,28 ∓
	29.3.	++	+	0,26 ∓
	10.4.	++	+	0,28 —
	20.4.	∓—	∓	
	23.5.	∓∓	+	
	6.6.	∓±	±	

63) Schm., A., Mtr.	24. 1.	++	∓	
Ansteckg. Juli 15	1. 2.	++	±	0,33 +
Laz.-Aufn. 25. 1. 17	6. 2.	++	+	
Inf.-Alter $1^1/_2$ J.	12. 2.	++	+	
Condyl., Psoriasis	19. 2.	±±	+	
Im Sekundär-Stad.	25. 2.	++	+	
mit 10 Hg und 2	1. 3.	++	+	
Salv. behandelt	6. 3.	∓∓	+	

64) Has. ob. Hgr.	20. 2.	++	±	
Ansteckg. unbek.	23. 2.	++	±	
Laz.-Aufn. 19. 2. 17	2. 3.	++	±	
Inf.-Alter unbek.	6. 3.	++	+	
Kal.-Kur	12. 3.	++	±	
	18. 3.	++	+	0,28 ∓
	23. 3.	++	+	
	30. 3.	++	∓	

65) Bo., TpOMtr.	24. 1.	++	+	
Ansteckg. Mai 15	2. 2.	++	+	0,28 ∓
Laz.-Aufn. 25. 1. 17	8. 2.	++	+	
Inf.-Alter $1^3/_4$ J.	12. 2.	++	+	
Angina spec.	16. 2.	++	+	
norm. Liquor.	5. 3.	++	+	0,28 —
Im Primär-Stad. unzur. komb. beh. März 16 weg. ++ Wa. gute komb. Kur				

66) Bü., OMtr.	19. 4.	++	+	
Laz.-Aufn. 18. 4. 15	5. 5.	++	+	
Trockene Syphilide	12. 5.	++	+	0,26 +
unbehandelt	19. 5.	++	—	
Kal.-Salv.-Kur	26. 5.	±±	±	
	2. 6.	——	—	

folgen. Andererseits bewirkt die Behandlung ein Hinaufdrücken der Reaktionsgrenze, also im Sinne des Negativwerdens, wie es ja beim Wassermann unter der Sterilisationsbehandlung stets zur Beobachtung kommt. (Die fraglichen Wassermannschen Reaktionen bei der intensiven Behandlung kurz vor dem vollständigen Negativwerden stellen auch eine Auswertung dar.) Wenn also bei den älteren Primärfällen die Wassermann-Reaktion positiv wird, weil im Blute Reagine kreisen, welche die Reaktionen geben, so müssen auch bei kurzdauernden positiven Wa-Schwankungen die gleichen Stoffe in die Blutbahn ausgeschwemmt werden, die die Brucksche Reaktion geben würden, wenngleich sie bei 0,3 HNO_3 nicht nachweisbar sind und sich oberhalb dieser Grenze halten. Unter diesen Voraussetzungen erklärt es sich auch, warum Pöhlmann bei Salvarsanprovokation der Serumreaktion keine positive Bruck-Reaktion beobachtete. Auffallend ist, daß die Bruck-Reaktion später negativ wird als die Wassermann-Reaktion, trotzdem sie später in die Erscheinung tritt. Die Erklärung hierfür soll an anderer Stelle gegeben werden. Immerhin ergibt sich aus einer hinreichend großen Anzahl von Fällen, die früher Exanthem gehabt haben und die einer Sterilisationsbehandlung unterzogen worden sind, daß einige Zeit nach Abschluß der Kuren die Bruck-Reaktion — einige Fälle sind wiederholt untersucht — negativ ist (s. w. u.). Dem Einwand, daß gerade diese Fälle auch früher keinen positiven Bruck gehabt hätten, glaube ich dadurch entgegentreten zu können, daß ich keinen Exanthemfall beobachtet habe, der bei 0,3 Salpetersäure negativ reagiert hätte.

Die nach Wassermann serumnegativen Primärfälle geben im allgemeinen keine positive Bruck-Reaktion, wie die Tab. VII zeigt. (Die gegen Ende der Kur auftretenden positiven Bruck-Reaktionen hängen, wie schon hier erwähnt sei, nicht mit der Syphilis zusammen, sondern sind dem Einfluß der Behandlung zuzuschreiben.)

Auch andere Autoren haben im frühprimären Stadium die gleichen oder ähnliche Ergebnisse gehabt. So teilt Bruck in Tab. 1 seiner zweiten Veröffentlichung mit, daß von 25 Wa-negativen Primärfällen 23 keinen Niederschlag bei 0,3 HNO_2 gaben. Auch bei Schürmann und Modde, sowie bei Stümpke, findet sich Uebereinstimmung der negativen Wassermann und Bruck-Reaktion bei positivem Spirochätenbefund.

In älteren Sekundärfällen (Rezidive des Sekundärstadiums), die ohne vorhergegangene Behandlung in Zugang gekommen sind, war die Bruck-Reaktion gleichfalls sehr häufig positiv. Sie verhalten sich jedoch bezüglich

der Auswertung der Bruck-Reaktion anders als die frischen Fälle mit Exanthem. Die Grenze des Niederschlags liegt hier bei 0,26 bis 0,28, d. h. sie reagieren nach Bruck noch positiv (Tab. VIII). Hier macht sich also bereits die Zustandsänderung des Organismus gegenüber dem Reiz der Spirochäten geltend.

Zum Verständnis der Bruckschen Reaktion in den älteren Stadien bedarf es einiger Hinweise auf die Biologie der Syphilis. Diese sollen an klinisch gut beobachteten Fällen gegeben werden, um sich nicht zu weit auf theoretisches Gebiet zu verlieren.

Die Reaktionen werden, wie wir schon vorher anführten, unter der Behandlung negativ und bleiben es auch, soweit die Behandlung ausreichend war, mit anderen Worten, soweit die Syphilis geheilt ist. In denjenigen Fällen aber, in denen noch restliche Herde zurückgeblieben sind, tritt von diesen Herden aus eine erneute Durchseuchung des ganzen Körpers ein, und es kann zu Erscheinungsformen kommen, die sich kaum von denen des frühsekundären Stadiums unterscheiden. Diejenigen Herde, welche in der Regel durch eine sterilisatio fere completa persistieren, finden sich hauptsächlich da, wo die antiluetischen Arzneimittel nicht oder nur in unzureichender Verdünnung hingelangen, d. h. an den Meningen und an den Gefäßen (perivaskuläre Lymphome). In mehreren Arbeiten hat Gennerich mit aller Deutlichkeit auf diese Verhältnisse hingewiesen. Wir verfügen über Lumbalpunktionsresultate, die sich über viele Jahre erstrecken und die lückenlose Bilder über den Verlauf der meningealen Herde geben. Auf sie soll aber hier nicht eingegangen werden, da Gennerich demnächst die hier gesammelten Erfahrungen mitteilen wird.

Es sei hier zum Verständnis dieser Vorgänge ganz kurz ein Fall referiert, der von mir in der Dermat. Wochenschr. 1916 beschrieben ist.

Er gehört zu der großen Zahl derjenigen Fälle, die nach Ueberstehen einer Alopecia specifica eine syphilitische Erkrankung der Meningen (pathologischer Liquor) darboten.

Bei Tp.-Msch.-Mt. M. bestand 1909 ein Lippenschanker, der als solcher nicht rechtzeitig diagnostiziert worden war. Erst als spezifischer Haarausfall aufgetreten war, kam M. in die Behandlung. Pat. wurde mehreren, dem Stand der damaligen Kenntnisse entsprechenden Kuren unterzogen, jedoch wurde die Wassermannsche Reaktion nach einiger Zeit immer wieder positiv. Zur Lumbalpunktion konnte sich Pat. nicht entschließen und blieb aus der Behandlung weg. Im Sommer 1916 kam er mit einer progressiven Paralyse erneut in Zugang, die jetzt seine Entlassung aus der Marine als d. u. zur Folge hat. Hier interessiert uns hauptsächlich das Verhalten der Serumreaktion. Die Behandlung hat mehrere Male ein Negativwerden der Serumreaktion erreicht, nicht aber ausschließen können, daß restliche Herde einen verhängnisvollen Verlauf der Krankheit bedingten. Nach unseren jetzigen Erfahrungen steht einwandfrei fest, daß schon 1909 eine meningeale Syphilis vorlag, weil ein spezifischer Haarausfall bestand. Die negative Serumreaktion bewies also nur, daß die allgemeine Körperinfektion beseitigt bzw. stark eingeschränkt war, nicht aber, daß die örtlichen meningealen Herde hinreichend bekämpft waren. Die Herde an den Meningen reichten aber nicht aus, die Serumreaktion positiv werden zu lassen. Erst nach Wiederherstellung der Allgemeindurchseuchung des Körpers trat die positive Wassermann-Reaktion in die Erscheinung.

In der letzten Zeit sind nun mehrere Fälle beobachtet worden, die erneut Licht auf diese Verhältnisse werfen.

Im 1. Falle handelt es sich um einen Tp.-Msch.-Mt. V., der sich im September 1916 anderweitig wegen Schankers und Exanthems in Behandlung befunden hatte. Er war bis zum 31. Okt. 1916 mit 6 Salvarsan und 12 Hg behandelt worden, im Dezember 1916 hatte er noch weitere 6 Salvarsan erhalten. Ende Februar 1917 kam er hier in Zugang mit gesteigerten Reflexen. Die 1. Wa.-Blutprobe war fraglich, die 2. war negativ. Bruck beide Male negativ. Die Lumbalpunktion ergab Pandy ++; Phase I gz. zt. Ring, Lymphozyten 490, Wa.-Reaktion bei 0,2 +.

In einem anderen Fall handelt es sich um einen San.-VFeldw. Sch. Ansteckung 3. April 1913. Im sekundären Stadium 1 Hg-Kur und 3 Salvarsankuren = 7,2 g Altsalvarsan. Lumbalpunktion vor und nach den Kuren normaler Befund.

Mai 1914 Wa. +. Lumbalpunktion Ph. I = opal Lymphoz. 28. L. Wa. —. Daraufhin 2 Spritzen Kalomel und 7,2 Neosalvarsan.

Juli 1915. Haarausfall und positiver Wassermann, daraufhin 10 Hg, 2 Salvarsan.

3. Aug. 1915 neg. Wa. Re. Vom 13. Okt. 1916 bis 1. Dez. 1916 8 Spr. graues Oel, 7 Neosalvarsan.

15. Sept. und 9. Nov. neg. Wa. Re. Nach 63 Tagen vom 2. Febr. 1916 bis 27. März 1916. 8 Spr. graues Oel, 6 Neosalvarsan.

2. Febr. 1916 neg. Wa. Re. Nach 12 Wochen vom 22. Juni 1916 bis 10. Okt. 1916 8 Spr. graues Oel, 6 Neosalvarsan.

24. Mai 1916, 10. Juli 1916 und 25. Sept. 1916 neg. Wa. Re.

4. März 1917 Blut Wa. ∓+, Br. Re. —. Lumbalpunktion: Ph. I gz. zt. Ring, P = ++. Lymphozyten 82. L. Wa. Re. 0,2 — —, 0,6 ++, 1,0 ++. 1,0 mg Salvarsan endolumbal, Beginn einer intravenösen Salvarsankur.

16. März 1917 neg. Wa. Re. 16. März Ph. I zt. Ring. P = ++. Lymphozyten 21. Wa. Re. 0,2 — —, 0,6 ++, 1,0 ++. 1,35 mg endolumbal Blutwasser — —.

29. März. Bruck —. Ph. I = opal P = +. Lymphozyten 6. Wa. Re. 0,2 — — 0,6 —, 1,0 +, 1,35 mg endolumbal. Blut-Wassermann — —. Bruck — —.

Dieser Fall zeigt sehr deutlich, daß bei der intensiven, aber leider nicht ganz planmäßigen Behandlung der Blut-Wassermann, mit einer Ausnahme am 4. März 1917, stets negativ war.

Am 4. März war eine Behandlungspause von $7^1/_2$ Monaten vorausgegangen. Die Lumbalpunktion ergab pathologischen Liquor mit positivem Wa. bei 0,6. 3 Salvarsan 0,93 genügten aber, den Blut-Wassermann wieder negativ werden zu lassen, trotzdem der Liquor Wa. weiterhin positiv blieb.

Die Brucksche Reaktion ist während der fraglichen Zeit negativ geblieben.

Einen weiteren Schritt in der erneuten Durchseuchung des Körpers zeigt die Krankengeschichte eines Offiziers, der sich im Beginn des Jahres 1915 in New York einer unzureichenden Sterilisationsbehandlung unterzogen hatte. Einige Monate später traten Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems auf, die Lumbalpunktion bestätigte den Verdacht, und die nun einsetzende intensive Behandlung beseitigte alle Erscheinungen. Der Blut-Wassermann und eine Kontrollpunktion ergaben keinen Anhalt für den Fortbestand des Leidens. Anfang Februar 1917 traten dann plötzlich Zustände von Bewußtlosigkeit auf. Durch die Lumbalpunktion wurde erwiesen, daß sich ein Rezidiv entwickelt hatte. Zwischen der Kontrollpunktion und der jetzigen Punktion lagen 3 Monate. Diese Zeit hatte genügt, nicht nur das Meningorezidiv bis zum klinischen Ausfall zu entwickeln, sondern auch die Körperinfektion wiederherzustellen, wie es im positiven Blut-Wassermann zum Ausdruck kam. Da aber die Brucksche Reaktion 3mal hintereinander sogar bei 0,4 noch keinen Niederschlag aufwies, so darf man wohl annehmen, daß die erneute Durchseuchung noch nicht sehr weit fortgeschritten war. Ein Beweis, daß es sich um einen beginnenden positiven Wa. handelte, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Wassermannsche Reaktion bereits auf 5 Kalomel und 3 Salvarsan dauernd negativ geworden ist. Wäre die Aufmerksamkeit durch die Bewußtseinsstörungen nicht auf das Rezidiv gelenkt worden, und hätte die Körperinfektion sich noch weiter entwickelt, so würde mit der Zeit die Brucksche Reaktion wohl auch positiv geworden sein und die positive Wa. Re. wäre erst einer intensiveren Behandlung gewichen. Siehe Tab. XX.

Beim nächsten Beispiel handelt es sich um einen der seltenen Fälle, bei dem die Neudurchseuchung nicht von den Meningen ausgegangen zu sein scheint, wie wiederholte Kontrollpunktionen erwiesen haben; sie waren ständig normal, es zeigt sich auch jetzt kein klinischer Ausfall von seiten des Zentralnervensystems. Hier dürfte der Umschlag, der über $1^1/_2$ Jahr negativen Wassermannschen Reaktion durch einen in den Gefäßen lokalisierten Herd bedingt sein, trotzdem auch hier ein klinischer Ausfall nicht nachgewiesen werden konnte.

67) Zie., BtMt.	17. [illegible].	+±	—	
Ansteck. vor 3 Jahr.	4. 3.	±∓	—	
Vorbehandelt	8. 3.	++	—	0,36 ∓
Jetzt Salv. und	12. 3.	±∓	—	0,38 +
Schmierkur	17. 3.	+±	—	0,36 —
	23. 3.	— —	—	
	27. 3.	— —	—	

Die Br. Re. war beständig negativ. Erst bei 0,36 konnte eine fragliche Br. Re. festgestellt werden. Der relativ kurze Bestand der positiven Wa. Re. spricht ebenso wie die vielen fraglichen Resultate für eine geringe Wertigkeit der Wa. Re.

In den vorstehenden Fällen ist nun zuzugeben, daß schon die Beurteilung des Behandlungsmaßes dem Kundigen den Verdacht nahelegen mußte, daß die Syphilis noch nicht geheilt sei und daß in nicht allzulanger Zeit auch die Blutreaktion wieder positiv geworden wäre, sobald eine erneute Allgemeindurchseuchung des Körpers stattgefunden hätte.

Dafür, daß die Allgemeindurchseuchung wieder eintritt, können wir mehrere Beispiele anführen, die im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen hier zur Beobachtung kamen.

Zunächst handelt es sich um einen Hob. Mt. Wg., der am 18. Jan. 1916 wegen P. A. (Spir. +) und Exanthems in Zugang gekommen war. Er wurde mit 15 Kalomel und 7 Salvarsan behandelt. Mit negativem Wa. kam er zur Entlassung und sollte nach etwa 12 Wochen zu erneuter ambulanter Kur sich wieder einfinden; er blieb aber, infolge eines Bordkommandos, aus der Behandlung fort und kam genau 1 Jahr später mit einem zirzinär angeordneten Rezidivexanthem und gesteigerten Reflexen wieder in Zugang. Die Lumbalpunktion ergab: Pandy +. Phase I = g. zt. Ring, Eßbach $2^1/_4$. Lymphozyten 24. Wa. Re. 0,2 ∓+, 0,6 ++, 1,0 ++.

Im weiteren Beispiel handelt es sich um einen T.Hzr. Th. Wegen Exanthems wurde er im Mai 1916 mit 6 Salvarsan, 4 Kalomel und 6 Salizyl behandelt. Im Januar 1917, also $^3/_4$ Jahr später, kam er mit einem Rezidivexanthem hier in Zugang.

Die vor Beginn der jetzigen Behandlung vorgenommene Lumbalpunktion ergab: Pandy ++, Phase I = opal, Eßbach $1^1/_8$, Lymphozyten 63.

Wassermannsche Reaktion 0,2 —±
0,6 ±+
1,0 ++

Die Blutproben vorstehender Patienten ergaben nachstehende Resultate:

Talelle IX.

68) Wg., HobMt.					69) Th., OHzr.				
Jetzt Kalomel-Salvarsankur	24. 1.	++	+		Jetzt Kalomel-Salvarsankur	10. 1.	++	+	
	31. 1.	++	+			24. 1.	++	+	
	2. 2.	++	+			1. 2.	++	+	
	8. 2.	++	+			7. 2.	++	+	
	12. 2.	++	+			12. 2.	++	+	
	16. 2.	++	+	0,26 +		17. 2.	++	+	0,24 ±
	23. 2.	∓∓	+	0,24 +		1. 3.	++	+	0,26 —
	1. 3.	++	+			12. 3.	——	—	0,32 —
	4. 3.	++	+	0,23 ∓					
	10. 3.	++	+	0,24 —					
	14. 3.	++	+						
	15. 5.	+±	∓						

Es ist im Falle 68 Wg. zu bemerken, daß die Wassermannsche Reaktion bei der 1. Entlassung bereits negativ war; im Falle 69 Th. dürfte sie, was mir aber nicht bekannt ist, auch negativ gewesen sein. Der Vergleich mit der Bruckschen Reaktion, bzw. der Auswertung derselben, gestattet einen Schluß, wie stark jetzt die Allgemeindurchseuchung wieder eingetreten ist. Es besteht ein dem frühen Sekundärstadium völlig analoger Zustand, und die Annahme besteht absolut zu Recht, daß der persistierende Herd an den Meningen als Ausgangspunkt oder „Primäraffekt für die 2. Allgemeindurchseuchung“ gewirkt hat.

Gleichfalls hierhergehörig ist der folgende Fall: OMtr. Sp. war im spätprimären Stadium mit 6 schwachen Salvarsan- und 11 Hg-Spritzen

70) Sp., OMtr.	3. 2.	++	+	
Anst. Juni 1916	6. 2.	++	+	0,28 ±
Im spätprim. Stad.	9. 2.	++	+	
mit 6 Salv., 11 Hg	12. 2.	++	+	
behandelt	15. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 1. 2. 17	18. 2.	++	+	
Alter der Krankh.	22. 2.	++	±	
$^1/_2$ Jahr	28. 2.	±±	+	
Pathol. Liquor	6. 3.	——	+	0,28 ±
Kal.-Salv.-Kur	31. 3.	∓∓	∓	
	7. 4.	——	+	
	5. 5.	——	—	

behandelt worden. Diese Behandlung muß als unzureichend angesehen werden, denn dieses Behandlungsmaß reicht nur zur Sterilisation einer serumnegativen Primärsyphilis aus. Daß sich hier die Allgemeindurchseuchung, ausgehend von den Meningen, wieder eingestellt hat, ist nach vorstehendem nicht verwunderlich. Das Verhalten der Bruck-Reaktion und insbesondere ihre Auswertbarkeit nach unten zeigt, daß die Durchseuchung sich kaum noch von der einer frühsekundären Syphilis unterscheidet.

Der Behandlungserfolg in den letzten 3 Fällen ist ein sehr geringer, wenn man überhaupt von einem solchen sprechen will. Denn es ist in dem einen Fall nur der Ausbruch des Sekundärstadiums verzögert worden, in den anderen Fällen ist es nur zeitweilig beseitigt. Dahingegen ist der Prozeß an den Meningen provoziert, weil das Gegengewicht (Antikörper) für die virulentere Entwickelung umschriebener und verborgener Herde im frischen Stadium — eben eine genügend erhaltene Allgemeindurchseuchung — fehlt. Daß durch eine neue Allgemeindurchseuchung diese akut entzündlichen Erscheinungen (hohe Zellwerte im Liquor) zurückgehen, ist wohl möglich, aber ein vollständiges spontanes Erlöschen darf nach den vielfältigen Erfahrungen des hiesigen Lazaretts nicht angenommen werden; vielmehr besteht die Gefahr, daß bei unsachgemäßer Sterilisationsbehandlung derartige Herde weiter um sich greifen, und somit ein ähnliches Schicksal, wie im oben beschriebenen Falle M. (Paralyse innerhalb von 6 Jahren) heraufbeschworen wird. Es sei hier erwähnt, daß sich jetzt auch von anderer Seite Stimmen gegen derartige unzureichende Behandlung erheben.

Ganz anders, als in diesen Fällen, liegen die Verhältnisse in denjenigen, bei denen eine milde Behandlung die Einschränkung nicht so weit getrieben hat, daß die Blutreaktion negativ geworden wäre. Hier verfügen wir über eine ganze Reihe von Beobachtungen. Sie sollen zusammen mit einigen Beispielen unbehandelter Lues latens wiedergegeben werden. Die Vorgänge liegen bei beiden Kategorien sehr ähnlich, denn hier wird die Syphilis in ihrem Bestande kaum gestört, und es findet ein Wechselspiel zwischen Expansionstendenz der Spirochäten und den Immunvorgängen des Organismus statt. Den größten Ausgleich findet man in den Lues latens-Fällen, in denen sich die beiden Faktoren die Wage halten. Die vielen Fälle von Syphilis ignorée sind Beispiele dafür, daß es unter Umständen keiner Behandlung bedarf, um einen symptomlosen Verlauf der Krankheit herbeizuführen. Sobald die Immunvorgänge aus irgendwelchen Gründen nachlassen, oder es infolge Ueberwiegens der Ausbreitungsneigung der Spirochäten zu manifesten Krankheitserscheinungen kommt, genügt eine geringe Behandlung (Schmierkur oder einige schwache Dosen Salvarsan), um das Gleichgewicht wiederherzustellen. Es wird also durch die geringe Behandlung am Bestande der Syphilis nichts geändert, sondern nur das Plus der Expansion gegenüber den Immunvorgängen beseitigt. Erst wenn die Behandlung sich so intensiv gestaltet, daß die Körperinfektion weitgehend eingeschränkt wird, und somit der Anreiz zur Immunstoffbildung wegfällt, erfolgt eine Neuausbreitung, ähnlich den Fällen, die vorhin beschrieben wurden. Es muß hier aber erwähnt werden, daß der Virulenz der Spirochäten eine bedeutungsvolle Rolle zukommt. Durch langdauernde Behandlung wird dieselbe geschwächt, und sie gerät in Abhängigkeit von der individuellen Schutzkraft des Organismus und sinkt spontan mit dem Alter der Krankheit. Das Verhalten der Serumreaktion in diesem Stadium ist demnach als ein Symptom der Krankheit zu bewerten. Zwischen

Tabelle X.

Latenz- und Spätstadien.

71) Li., Mtr.	6. 2.	++	—	0,32 —
Ansteckg. Jan. 16	13. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 5. 2. 17	19. 2.	++	—	
Inf.-Alter 1 Jahr	22. 2.	++	—	
Mit 8 Hg vorbeh.	27. 2.	±±	∓	
im Sek.-Stadium	3. 3.	∓∓	+	
Condylome,	10. 3.	++	—	
allg. Drüsenschw.,				
gesteig. Reflexe,				
stark path. Liquor				
Kal.-Salv.-Kur				

72) Bu., OM. d. R.	24. 1.	++	—	
Ansteckg. Juli 15	2. 2.	++	±	
Laz.-Aufn. 8. 1. 17	7. 2.	++	+	
Infektions-Alter	14. 2.	++	∓	
1½ Jahre	23. 2.	++	±	
Mit 8 Hg im früh-	1. 3.	++	+	0,27 ±
sek. Stad. behand.				
Plaques im Mund				
Condylome				
Norm. Liquor				
Kal.-Salv.-Kur				

73) Car.	24. 1.	+±	—	0,32 +
Ansteckung 1913?	10. 2.	+±	∓	
Laz.-Aufn. 30.12.16	16. 2.	∓—	—	0,33 —
Inf.-Alt. 3 Jahre?	26. 2.	∓∓	—	
1913 an Ulc. molle	14. 3.	——	—	0,34 —
behandelt	14. 4.	∓±	—	0,36 ±
Lues ignorée (spez.				
Ulcera a. d. Beinen				
stark path. Liquor				
Salv.- u. Schmier-kur				

74) Jor., FTGst.	20. 4.	++	—	
Ansteckung 1913	22. 4.	++	—	0,35 ∓
Laz.-Aufn. 20. 4. 17	24. 4.	++	—	
Inf.-Alter 3 Jahre	26. 4.	++	—	
Behand. 1 Jahr	2. 5.	++	—	
6 Kal. 1913	7. 5.	++	—	
Gesteig. Reflexe	12. 5.	++	—	
	17. 5.	++	—	
	24. 5.	++	—	
	18. 6.	∓—	—	

75) Lich., Mtr.	26. 1.	++	—	0,32 ∓
Ansteckg. Okt. 13	30. 1.	++	—	0,35 +
Laz.-Aufn. 26. 1. 17	2. 2.	++	—	
Infektions-Alter	5. 2.	++	+	0,28 —
3¼ Jahr	8. 2.	——	±	
Im frühsek. Stad.	12. 2.	++	+	
4 Woch. Schmier-	17. 2.	++	+	
kur	23. 2.	++	+	0,26 ±
Papula, zirzinäre	28. 2.	++	+	
Syphilide	13. 3.	+∓	∓	
Kal.-Salv.-Kur	18. 3.	±±	+	0,28 ±
	26. 3.	+∓	—	

76) Neum., OHzr.	24. 2.	±±	—	
Ansteckg. Jan. 13	27. 2.	++	—	
Laz.-Aufn. 26. 2. 17	5. 3.	++	—	
Inf.-Alter 4 Jahre	10. 3.	++	∓	
Im sekund. Stad.	16. 3.	++	+	
6 Salv.	25. 3.	——	∓	
Path. Liquor	31. 3.	+—	—	
Kal.-Salv.-Kur	9. 4.	±—	—	
	20. 4.	——	∓	
	8. 6.	——	—	

77) Stef., OSgnGst.	16. 2.	++	—	
Ansteckung 1912	2. 3.	++	—	
Laz.-Aufn. 1. 3. 17	12. 3.	+±	±	
Inf.-Alter 5 Jahre	15. 3.	++	+	
3 Quecks.-Kuren	22. 3.	+±	+	
u. geringe Salv.-	30. 3.	++	—	
Mengen 1912 u. 14	4. 4.	++	—	
Stark path. Liquor	9. 5.	∓+	—	
Kal.-Salv.-Kur ab 5. 3.				

78) Kra., Mtr.	26. 1.	++	∓	0,32 +
Ansteckg. Nov. 11	4. 2.	++	—	0,32 —
Laz.-Aufn. 19. 1. 17	9. 2.	++	+	
Infektions-Alter	11. 2.	++	—	
5¼ Jahr	26. 2.	++	±	
1912 u. 1914 m. Hg	5. 3.		—	
u. gering. Mengen	7. 3.	∓∓	+	
Salv. sympt. beh.	16. 3.	∓+	+	
Allg. Drüsenschw.,	27. 3.	——	∓	
Liquor normal				
Mercuid. Salv.-Kur				

79) Eck., Mtr.	13. 2.	±±	—	
Ansteckung 1910	17. 2.	±±	—	
Laz.-Aufn. 12. 2. 17	20. 2.	∓∓	∓	
Inf.-Alter 6 Jahre	22. 2.	±±	±	
Unbehandelt	25. 2.	+±	—	
Kal.-Salv.-Kur	28. 2.	——	—	
	7. 3.	——	—	
	12. 3.	——	∓	

80) Schm., OH.	7. 1.	±+		
Ansteckung 1909	20. 1.	——	—	
Laz.-Aufn. 4. 1. 17	2. 2.	——	—	0,33 ∓
Infektions-Alter	7. 2.	∓±	—	
7½ Jahre	12. 2.	+—	—	
1910—1911 4 Hg-	18. 2.	——	—	
Kuren	21. 3.	±∓	—	
Stark path. Liquor	9. 5.	——	+	
Salv.-Schmierkur				

81) Jai., Mtr.	17. 12.	++		
Anst. Frühjahr 09	31. 1.	±∓	±	0,33
Laz.-Aufn. 9. 1. 17	7. 2.	±+	—	
Inf.-Alter 8 Jahre	17. 2.	++	—	
1909/10 3 interm.	1. 3.	++	—	
Quecks.-Kuren.	8. 3.	±∓	—	
Mai 1916 mehrere	21. 3.	+±	—	
größ. Gumm. am	28. 4.	+∓	—	
r. Obersch. Operation ders.!				
14 Salv., geringe				
allg. Drüsenschw.				
Sal.-Salizv.-Kur				

82) Fel., TpOMMt.	18. 1.	++		
Ansteckg. Sommer	24. 1.	++	—	0,35 —
1907/08	30. 1.	++	—	0,33 —
Laz.-Aufn. 9. 1. 17	8. 2.	++	+	
Infektions-Alter	15. 2.	++	∓	
9½ Jahre	27. 2.	∓∓	+	
3 Quecks.-Kuren	6. 3.	∓—	—	0,32 +
Mehrere tertiärsy-	15. 3.	±±	—	0,32 +
philit. Geschwüre	29. 3.	±∓	—	
a. d. Beinen	19. 4.	∓—	—	
Norm. Liquor	19. 5.	——	—	
Kal.-Salv.-Kur				

83) Pet., Off.	23. 3.	——	—
Inf. unbek.	26. 3.	∓∓	—
Laz.-Aufn. 23. 3. 17	13. 4.	+∓	—
Infektions-Alter	6. 5.	——	—
10 Jahre?			
Schmierkuren			
Tabes			
jetzt Salv.-Kal.-Kur			

84) Nic., OLt. d. R.	3. 3.	++	—
Ansteckung 1906	30. 4.	++	—
Laz.-Aufn. 2. 3. 17	8. 5.	++	—
Inf.-Alt. 10 Jahre	17. 5.	++	—
2 Schmierkur. 1906	24. 5.	++	—
kein klin. Ausfall			
Liquor normal			

85) Neu., TpOH.	1. 2.	++	
Ansteckung 1906	14. 2.	——	—
Laz.-Aufn. 13. 2. 17	1. 3.	——	∓
Inf.-Alt. 11 Jahre	8. 3.	——	—
Abgehlt. Periostitis	14. 3.	——	—
am Unterkiefer	21. 3.	——	—
Salv.-Schmierkur			

86) Böh., OMtr.	19. 2.	±∓	—
Ansteckung 1905	21. 2.	——	—
Laz.-Aufn. 20. 2. 17	1. 3.	∓—	—
Inf.-Alt. 12 Jahre	4. 3.	——	∓
unbehandelt	7. 3.	——	∓
L. path. Liquor	11. 3.	——	—
Salv.-Jodkalikur	14. 3.	——	—

87) Pet., OMtr.	7. 2.	++	—
Ansteckung 1904	11. 2.	++	—
Laz.-Aufn. 6. 2. 17	16. 2.	++	—
Inf.-Alt. 12 Jahre	22. 2.	++	—
1904 1 Schmierk.	1. 3.	++	—
kein klin. Ausfall	11. 3.	++	—
Liquor normal	20. 3.	+±	∓
Mercuid.-Salv.-K.	4. 5.	++	—

88) Böt., Mtr.	23. 1.	++	∓	
Ansteckung Früh-	26. 1.	++	∓	
jahr 1900	1. 2.	++	∓	0,33 +
Laz.-Aufn. 22. 1. 17	6. 2.	++	±	0,33 +
1900-1910 3 sympt.	11. 2.	++	∓	0,33 +
Hg-Kuren	17. 2.	++	±	
1916 Hg.-Salv.	22. 2.	++	+	
Inf.-Alt. 16 Jahre	27. 2.	++	+	
	27. 3.	——	+	
	26. 4.	++	+	

89) Neu., Ad., OMtr.	17. 3.	+±	—	
Ansteckg. unbek.	20. 3.	±±	—	0,32 ∓
Laz.-Aufn. 19. 3. 17	29. 3.	—±	∓	
Inf.-Alter unbek.	7. 4.	∓±	+	
Gruppierte psoria-				
siforme Syphilide				
Kal.-Salv.-Kur				

90) Baß., Ldstm.	11. 4.	++	+
Ansteckg. unbek.	30. 4.	++	+
Laz.-Aufn. 10. 4. 17	9. 5.	++	+
Inf.-Alter unbek.	18. 5.	++	—
Erweichtes			
Gumma an der			
Fibula. Gumma			
d. l. Hodens			
Jodkali-Salv.			

91) Baß., TpOH.	4. 3.	±+	∓	
Ansteckg. unbek.	8. 3.	∓—	—	0,32 ∓
Laz.-Aufn. 3. 3. 17	12. 3.	++	—	0,34 +
Inf.-Alter unbek.	20. 3.	++	—	0,32 +
Periostitis sy-	30. 3.	++	±	
phil. a. d. Schien-	10. 4.	∓∓	∓	
beinen				
Path. Liquor				
Salv.-Schmierkur				

92) Ma., O., ObMArt.	22. 1.	++	—	0,32 ±
Ansteckg. unbek.	2. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 11. 1. 17	7. 2.	±+	±	
Inf.-Alter unbek.	17. 2.	++	+	
Lues ignorée	22. 2.	++	+	
Iritis, Periostit.				
stark path. Liquor				
Kal.-Salv.-Kur				

93) Un., UMtr.	22. 2.	++	—	
Inf. Sept. 1912?	2. 3.	++	—	
Laz.-Aufn. 1. 3. 17	7. 3.	++	—	
Inf.-Alter 4½ J.?	12. 3.	++	—	0,37 ±
path. Liquor	16. 3.	++	±	
Vor 2 Jahren 20	26. 3.	++	—	
Hg-Spritzen,	2. 4.	++	—	
1 Salvarsan- und	11. 4.	+∓	—	
Schmierkur	18. 4.	∓∓	—	
Endol. Beh.	25. 4.	++	—	
Kal.-Salv.-Kur	12. 5.	±±	—	
	16. 5.	±±	—	
	26. 5.	∓∓	—	
	27. 6.	——	—	

94) Ahr., Hzr.,	3. 2.	++	±
18 J. alt	15. 2.	++	±
Kongenitale L.	18. 2.	++	+
Laz.-Aufn. 9. 2. 17	24. 2.	++	∓
Hutchinson-	1. 3.	++	+
sche Zähne	6. 3.	++	+
Amaurose links			

dem Vorhandensein einer positiven und einer negativen Serumreaktion im nicht oder nur schwach behandelten Spätstadium besteht kein prinzipieller Unterschied, sondern nur ein gradueller, wie daraus abzuleiten ist, daß mit Hilfe verfeinerter Untersuchungsmethoden eine ganze Reihe negativer Reaktionen positiv werden kann. Während im frischsekundären Stadium sich nie eine negative, sondern, wie ich mich oben ausdrückte, eine sehr hochwertige positive Wassermann-Reaktion findet, nimmt die Reaktion an Wertigkeit mit der Dauer des Leidens ab. Diese Abnahme kann man daran beobachten, daß sich in einzelnen älteren Fällen ständig fragliche Wassermann-Reaktionen und in anderen ständig negative Reaktionen finden. Daß daneben eine große Zahl sehr alter Fälle ständig positiv bleibt, besagt nur, daß hier die Reaktion sich oberhalb der Schwelle unseres Erkennens hält.

Boas hat bei seinen systematischen Auswertungen festgestellt, daß die behandelten Fälle meist einen weniger hochwertigen Wassermann geben, als die unbehandelten. Wahrscheinlich wird die Wertigkeit abhängig sein von der Stärke der Behandlung und dem Intervall zwischen dieser und der Blutprobe. Unsere Feststellungen an der Bruck-Reaktion nach erneuter Allgemeindurchseuchung sind zweifellos in diesem Sinne zu deuten.

Tabelle XI.

Weitere ältere Syphilisfälle, die entweder unbehandelt sind, oder bei denen die letzte Behandlung mindestens 1/2 Jahr zurückliegt.

	Inf.-Alter in Jahren	Wa.-Re.	Br.-Re.		Inf.-Alter in Jahren	Wa.-Re.	Br.-Re.	
Jank.	3	++	—	Syd., Paral.	19	——	—	0,33 —
Kie.	3	++	—			±∓	—	
Len.	3	∓—	—	Stolb., Parspal.	12	++	—	0,35 —
Bö.	4	∓±	—	Gliem., Tabes	14	++	—	0,33 —
Wi.	13	±∓	—	Wil., Tabes		——	—	0,33 —
Fen.	14	——	—	Dül., Aneurysma		+±	—	0,35 +
		±±	—	Jor., Tabes		—∓	—	0,35 —

Die Fälle der Latenz und der Spätstadien (Tab. X und XI) zeigen bei 0,3 HNO_3 vor Beginn der Behandlung größtenteils negativen oder fraglichen Bruck. Die Auswertung mit steigender Menge HNO_3 zeigt aber gelegentlich schon bei 0,32 oder 0,34 positive Werte. Auf Einzelheiten der Tabellen soll nicht eingegangen werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß das Positivwerden im Verlaufe der Kuren der Behandlung und wahrscheinlich auch der oben beschriebenen Salvarsanprovokation zuzuschreiben ist. Wenn im frischsekundären Stadium schon 0,22 oder 0,24 ccm HNO_3 einen im positiven Sinne beweisenden Niederschlag geben, müßte man für praktische Zwecke mit zunehmendem Alter der syphilitisehen Infektion den beweisenden Salpetersäurewert höher hinauflegen, etwa auf 0,32 oder 0,34 HNO_3. Allerdings stehen der praktischen Durchführung verschiedene Bedenken entgegen. Zunächst liegt beim Hinaufrücken der Niederschlagsgrenze der Wert so nahe an der Grenze des Normalen, daß eine klare Scheidung schwer möglich ist; dann aber ergeben sich weitere Schwierigkeiten wegen der Abgrenzung von unspezifischen Bruckschen Reaktionen. Hierauf weist auch R. Müller hin; allerdings kommt in seinen Ausführungen noch nicht die Abhängigkeit der Bruckschen Reaktion vom Alter der Infektion zum Ausdruck.

Trotzdem mag ein Beispiel die Bedeutung dieses Hinaufrückens dartun:

Der unter No. 8 aufgeführte Patient (Offizier) hatte einen Lippenschanker, der erst diagnostiziert wurde, als ein deutliches Exanthem auftrat; er gab an, daß er sich nur bei einer bestimmten Person durch Kuß infiziert haben könne. Die klinische Untersuchung dieser Person ergab keinen Anhalt für Syphilis, obgleich die Anamnese sie nicht ausschließen ließ (Haarausfall, verdächtige Mund- und Analerscheinungen vor ca. $^1/_2$ Jahr). Die Untersuchung nach Bruck ergab bei 0,3 negatives, nach Wassermann positives Resultat. Die hierauf vorgenommene Auswertung des Bruck nach oben ergab schon bei 0,32 positiven Niederschlag. Es kann hieraus der Schluß gezogen werden, daß es sich um eine in die Latenz übergegangene ältere Syphilis handelt.

In Einklang mit dieser Beobachtung möchte ich die nächste bringen, die sich auf das spontane Negativwerden des Wassermann bezieht.

Es handelt sich um einen Sanitätsmaat d. S. II. Wb., der Ende 1915 an einem Syphilid des linken Nasenwinkels erkrankte. Er bestritt damals jegliche Infektion auf das entschiedenste. Die Blutprobe, die mehr zu seiner Ueberzeugung und nicht zur Klärung der Krankheitsgrundlage vorgenommen wurde, fiel positiv aus. Kurze Zeit darauf verlor ich ihn aus dem Auge, bis ich ihn im Februar 1917 nach seiner Kommandierung zum hiesigen Lazarett wiedersah. Da das Syphilid noch bestand — es war nur gelegentlich Lokalbehandlung erfolgt, und der Charakter war von einem nässenden in einen borkig belegten, ulzerösen Prozeß übergegangen — wurde sofort eine intensive Behandlung eingeleitet. Der Heilungsvorgang war rapid. Die Blutproben waren jetzt

95) SanMt. Wb.	30. 1.	——	—	0,35 +
Ansteckung unbek.	10. 2.	——	—	0,36 —
Unbehandelt	15. 2.	∓—	—	0,36 +
Tertiäres Geschwür am l. Nasenwinkel	21. 2.	——	—	0,34 +

wiederholt negativ, sowohl nach Bruck, wie nach Wassermann. Ob die Blutprobe nach Wassermann vom 15. Febr. als positive Schwankungen auf Grund der Behandlung anzusehen ist, wage ich nicht zu behaupten, da die Blutproben in zu großen Zeitabständen gemacht sind; die Möglichkeit liegt jedenfalls vor, vielleicht ist auch das Herabtreten der Bruckschen Reaktion in diesem Sinne zu verwerten. Dieser Fall zeigt, daß der spontane Umschlag der Blutreaktion innerhalb eines Jahres erfolgt ist; daher darf man wohl annehmen, daß der Ende 1915 vorgenommene Wassermann nicht sehr hochwertig war.

Zwischen den negativen Blutproben der Fälle Wg. 68 und Th. 69 (Tab. IX) einerseits und der des Falles Wb. besteht ein prinzipieller Unterschied, auf den hier ausdrücklich hingewiesen werden muß. In den ersten Fällen war die Blutprobe neagativ infolge der Behandlung. Die persistierenden Herde würden sicherlich im Laufe der Zeit, d. h. mit Fortschreiten der Allgemeindurchseuchung, ein Positivwerden der Reaktionen, wie aus den Beispielen Wg. 68 und Th. 69 zu ersehen ist, bedingt haben. Im Falle Wb. liegt ein spontanes Zurückgehen der Reaktion vor, das ganz unabhängig von therapeutischen Einflüssen ist.

Daß bei der Metasyphilis die Blutreaktionen recht häufig negativ sind, ist bekannt. Hier liegen die Verhältnisse ebenso, wie in dem Falle Wb. Während aber in den Fällen syphilitischer Hautaffektionen sich fast ausnahmslos ein negativer Liquorbefund findet, ist es bei Paralyse und bei Tabes anders. Hier kann der Liquor nach der Hauptmannschen Auswertung bis 0,2 und weniger herab positiv sein bei negativem Blut-Wassermann. So zeigte nun — um ein einziges Beispiel anzuführen — ein hier mit allen Zeichen der Paralyse eingelieferter und nie auf Syphilis behandelter Deckoffizier wiederholt negativen Blut-Wassermann und Bruck, dahingegen Pandy ++; Phase I deutlicher Ring, Eßbach 2, Lymphozyten 12 und Wassermann 0,2 — +; 0,6 ++; 1,0 ++.

In jüngster Zeit ist wiederholt die Zuverlässigkeit der Wassermann-Reaktion in Zweifel gezogen worden, da die Untersuchung der gleichen Seren in verschiedenen Laboratorien verschiedene Resultate ergab. Diese Feststellungen sind geeignet, Beunruhigungen zu erwecken,

und sie vermögen das Zutrauen, welches man bei der Therapie der Serumreaktion entgegenbringt, zu erschüttern. Deshalb muß an dieser Stelle kurz auf die neuerdings vertretenen Ansichten eingegangen werden. v. Wassermann selbst (Berl. klin. Wochenschr. 1917. No. 5) hat an einer großen Zahl von Kontrolluntersuchungen gezeigt, daß bei gleichmäßiger Versuchstechnik und gleichmäßig eingestellten Reagentien völlig übereinstimmende Resultate zu erzielen sind. Hellers und Freudenbergs Entgegnung vermögen diese Annahme nicht zu entkräften; allerdings ist zuzugeben, daß mittels verfeinerter Technik der Anschein gegensätzlicher Resultate erweckt werden kann, und daß subjektive Verschiedenheiten beim Ablesen der Reaktionen nie vollkommen auszuschließen sind. Bleibt aber die Technik und die Einstellung der Reagentien dieselbe, so werden auch die Resultate die gleichen bleiben. Die Zuverlässigkeit der Resultate läßt sich nun nicht allein dadurch ermessen, daß man die gleichen Blutproben an verschiedenen Orten zu gleicher Zeit untersuchen läßt und ihre Uebereinstimmung feststellt, sondern auch dadurch, daß man prüft, ob die Serumreaktion sich unter der Behandlung sukzessive ändert, d. h., daß eine Reaktion allmählich vom positiven Befund über den zweifelhaften sich zum negativen umwandelt. Natürlich sind auch hierbei subjektive Verschiedenheiten beim Ablesen nie ganz auszuschalten, aber bei Wiederholung der Untersuchungen läßt sich stets ein verläßliches Gesamturteil gewinnen. Unsere Tabellen, die eigentlich anderen Zwecken dienen, illustrieren das hier Gesagte, und sie mögen dazu beitragen, das Vertrauen auf die Wassermann-Reaktion zu festigen.

Daß ein positiver Wassermann das Fortbestehen einer Syphilis anzeigt, dürfte außer allem Zweifel feststehen. Bezüglich der Bewertung eines negativen Resultates kommen aber drei Möglichkeiten in Betracht:

1) Es liegt keine Syphilis vor.

2) Die Syphilis ist in ein Stadium getreten, in dem die Wassermann-Reaktion spontan unter die Schwelle unseres Erkennens gesunken ist (Spätlatenz, Tertiarismus, Metasyphilis).

3) Eine intensive Behandlung hat den positiven Ausfall beseitigt.

Von größter Wichtigkeit für die Praxis bei Beurteilung der dritten Möglichkeit ist der Dauererfolg der negativen Serumreaktion.

a) Bleibt die Serumreaktion ständig negativ, so darf man beruhigt auf Grund unserer heutigen Kenntnisse das Urteil fällen, daß die Syphilis mit denkbar größter Wahrscheinlichkeit geheilt ist.

b) Tritt jedoch innerhalb längerer oder kürzerer Zeit wieder positiver Wassermann ein, so war die Behandlung nicht ausreichend; einzelne Herde sind noch der Behandlung entgangen. Diese reichen zunächst nicht aus, eine positive Blutreaktion zu geben; sie tritt erst wieder auf, wenn die Herde an Umfang zugenommen haben, bzw. sobald die erneute Durchseuchung des Körpers hinreichend wiederhergestellt ist. Ist letztere weit fortgeschritten, so kann auch die Bruck-Reaktion positiv werden, wie oben gezeigt wurde.

In den Fällen 2 und 3 b kann es durch verfeinerte Technik gelingen, noch positive Werte zu erlangen.

Die wiedergegebenen Beispiele beleuchten deutlich diese Verhältnisse; es braucht daher nicht näher auf sie eingegangen zu werden. Jedoch sei hier noch auf eine Arbeit Stümpkes (München. med. Wochenschr. 1917. No. 10) kurz eingegangen, die gleichfalls zur Beurteilung vorstehender Verhältnisse verwertet werden kann. Stümpke hat bei Prostituierten, die wegen anderweitiger Leiden in Krankenhausbehand-

lung waren, bei der Aufnahme und kurz vor der Entlassung Wassermann-Reaktion angestellt und in 7 Fällen anfänglich negative Resultate sich in positive verwandeln sehen. Auf Grund dieser Beobachtung fordert er wiederholte Blutproben bei Prostituierten.

In 3 seiner Fälle (1., 2. und 4.) liegen Infektion, erste Kur und Wiederauftreten einer positiven Serumreaktion im Verlaufe eines Jahres. Man ist wohl zu der Annahme berechtigt, daß hier die Verhältnisse wie unter 3b liegen. Auch für seinen Fall 3 dürfte ähnliches gelten, denn der Wiederkehr der positiven Serumreaktion ist eine kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung vorangegangen; allerdings liegt hier die Ansteckung weiter zurück.

Höchstwahrscheinlich würden Lumbalpunktionen schon bei der Aufnahme in das Krankenhaus pathologische Liquores ergeben haben, wodurch die Ursache für die erneute positive Reaktion aufgedeckt worden wäre. — Auf Grund meiner Beobachtungen an unserem Material glaube ich, behaupten zu können, daß die Bruck-Reaktion noch negativ gewesen wäre; denn der Wassermann kann noch nicht „hochwertig“ gewesen sein, da er erst kurze Zeit bestand.

Fassen wir das Verhalten der Wassermann- und Bruck-Reaktion in den einzelnen Stadien zu einem Schema zusammen, so findet sich:

	Wa.-Re.	Br.-Re. bei 0,3 HNO_3	Niederschlagsgrenze in ccm HNO_3
im frühprimären Stadium	—	—	normal
„ spätprimären Stadium	± und +	— später +	0,34 bis 0,24
„ frühsekundären Stadium (Exanthem)	+ (100 Proz.)	+ (100 Proz.)	0,2 „ 0,24
„ spätsekundären Stadium (Rezidive)	+	+ und —	0,24 „ 0,32
„ frühlatenten Stadium	+ gelegentlich —	+ u. häufiger —	0,28 „ 0,32
„ tertiären Stadium (Gummen etc.)	+ und —	— u. bei Zerfall +	0,28 „ 0,34
„ spätlatenten Stadium	+ und —	—	oberhalb 0,32
„ metasyphilitischen Stadium	+ und —	—	fast normal

Bezüglich der Meningorezidive nach sterilisatio fere completa verhält sich die:

	Wa.-Re.	Br.-Re. bei 0,3 HNO_3	Niederschlagsgrenze
kurz nach der Behandlung	—	—	normal
längere Zeit nach der Behandlung (1/2 Jahr)	+	—	fast normal
nach Wiederherstellung der Allgemeindurchseuchung	+	+	bis 0,24

Wenn man von der Auswertung der Niederschlagsgrenze absieht, so ist auch bei anderen Autoren die Abhängigkeit der Reaktion vom Alter der Infektion zu erkennen. Ich beschränke mich darauf, an Hand einer Tabelle Brucks (München. med. Wochenschr. 1917. No. 35) diese Verhältnisse zu zeigen. Es fand sich:

	kein Niederschlag bei 0,3 HNO_3	ein Niederschlag bei 0,3 HNO_3	von 10 Fällen hatten Niederschlag
von 25 Wa.-negativen Primärfällen	23	2	0,8
„ 18 „ positiven „	6	12	6,6
„ 36 „ „ Sekundärfällen	3	33	9,2
„ 6 „ „ Tertiärfällen	1	5	8,3
„ 42 „ „ Fällen der Frühlatenz	9	31	7,8
„ 9 „ „ Fällen der Spätlatenz	6	3	3,3

Zwar ist der Einfluß der Behandlung hier nicht berücksichtigt, aber es ist doch unverkennbar, daß anfänglich der Niederschlag an Häufigkeit zunimmt und in den älteren Stadien wieder absinkt. Das Tertiärstadium zeigt auch hier eine gewisse Häufigkeit gegenüber den Latenzstadien.

Den Einfluß der Behandlung auf die beiden Reaktionen habe ich im Zusammenhang noch nicht erörtert, da sich unnötige Wiederholungen ergeben hätten. Es soll dieses jetzt nachgeholt werden, weil sich interessante Rückschlüsse auf das Wesen der Reaktion ergeben.

Daß die Wassermann-Reaktion unter intensiver und planmäßiger Behandlung negativ wird, braucht hier nicht weiter erörtert zu werden. Das Maß der hierzu erforderlichen Behandlung ist je nach dem Alter der Infektion verschieden. In spätprimären und frühsekundären Fällen genügen 1—2 gute kombinierte Kuren. In alten Fällen, bei denen der Wassermann nicht mehr hochwertig ist, weil er schon bald spontan negativ wird, genügt oft schon ein geringes Behandlungsmaß. Am hartnäckigsten verhält sich dahingegen der Wassermann im Alter von 3 bis 8 Jahren. Häufig gelingt es hier erst mit 2—3 intensiven und planmäßigen, d. h. nicht mehr als $1/4$ Jahr auseinanderliegenden Kuren, den Umschlag zu erzielen.

Bezüglich der Bruck-Reaktion wird man ähnliche Verhältnisse erwarten können. Hier muß sich das Negativwerden der Reaktion durch Austitrieren verfolgen lassen, und zwar wird die Niederschlagsgrenze von ihrem Stande vor Beginn der Behandlung immer höher hinaufrücken müssen, bis sie nach Beendigung der Kur zur Norm zurückgekehrt ist.

Zunächst soll untersucht werden, ob ein Hinaufgehen der Niederschlagsgrenze nach Abschluß der Behandlung zu beobachten ist. Diese Frage ist unbedingt mit „ja“ zu beantworten. Bruck selbst führt einen Fall an, der nach Abschluß der Behandlung negativen Wassermann und Bruck darbot, obgleich beide Reaktionen anfänglich positiv gewesen waren. Nachstehende Tabellen XIIa—c beziehen sich auf Kranke, die infolge der ihnen vorgeschriebenen Nachuntersuchungen hier zur Vorstellung kamen.

Es ist ersichtlich, daß fast ausnahmslos negative Reaktion sich findet. Da ich unter ca. 30 Sekundärfällen kein einziges Mal negativen Bruck gesehen habe, so darf man mit Bestimmtheit annehmen, daß durch die Sterilisationskuren negativer Bruck erzielt wurde. Auch bei den Spätprimärfällen ist fast durchweg der Bruck negativ geworden. Daß die Nachuntersuchung der Wa-negativen Primärfälle negativen Bruck ergeben hat, entspricht den Erwartungen.

In scheinbarem Gegensatz mit diesen Feststellungen stehen jedoch die Vergleiche der Wassermann- und Bruck-Reaktionen während der Behandlung. Wir haben früher gesehen, daß die Bruck-Reaktion der Wassermann-Reaktion unterlegen ist, weil sie später positiv wird. Demgemäß dürfte man erwarten, daß sie auch eher wieder negativ wird. Bei Durchsicht unserer Tabellen finden sich aber nur wenige Beispiele, welche dieser Erwartung entsprächen. Im Gegenteil, die Bruck-Reaktion bleibt stets länger positiv. R. Müller und Funccius haben die gleiche Beobachtung gemacht, ohne sie aber näher zu untersuchen. Bei Durchsicht der Tabellen der anderen Autoren finden sich ähnliche Beziehungen. So fand Stümpke in 19 Fällen bei abgeschlossener Behandlung nach Wassermann 19 negative Resultate, nach Bruck 6 negative und 13 schwach positive. Nathan führt 3 Fälle an, die nach abgeschlossener Hg-As-Behandlung negative Wassermannsche,

Tabelle XIIa.
Sterilisierte frische Sekundärfälle und sterilisierte Rezidivfälle der Sekundärperiode.

No. der Salv.-Liste	Name und Stadium des ersten Zugangs	Ansteckung	Kuren	Datum	Wa.-Re.	Br.-Re.	Auswertung der Br. Re.
41	Fi. (Rezidive)	.	5 Kuren	29. 1. 17	— —	—	0,35 ∓
				12. 2. 17	— —	—	
69	Kü., „	Okt. 14	4 kombin. Kuren	31. 1. 17	— —	—	
94	Ni. „	Juni 14	3 planm. Kuren	1. 2. 17	— —	—	0,33 —
96	Ste., Exanthem	Juli 14	4 Kuren	4. 2. 17	— —	—	0,33 —
156	Vol., „	Okt. 14	3 kombin. Kuren	24. 1. 17	— —	—	0,33 —
129	Pe., „	Dez. 13	2 planm. Kuren	28. 2. 17	— —	+	
169	Stü., Rezidive	Dez. 13	6 Kuren	13. 2. 17	— —	—	0,33 —
189	Har., „	unbek.	3 „	9. 2. 17	— —	—	0,33 —
				8. 3. 17	— —	—	0,33 —
276	Boe., Latens	1910	2 „	27. 1. 17	— —	—	0,33 —
	+ Wa.-Re.		jetzt Provokation	31. 3. 17	— —	—	0,33 +
				3. 2. 17	— —	—	0,33 —
				9. 2. 17	— —	—	0,33 ∓
292	Schm.	Juni 15	3 Kuren		— —	—	0,33 ∓
297	Kirch.	.		27. 1. 17	— —	—	0,35 —
				28. 2. 17	— —	—	
316	Ditsch., Rezidive	1912	5 chron. int.	3. 2. 17	— +	—	0,32 ∓ 0,35 ±
			Kuren	8. 2. 17	— —	—	
				13. 2. 17	— —	—	0,33 —
				17. 2. 17	— —	—	0,36 ±
—	Dop.	1911	5 Kuren	8. 2. 17	— —	—	
381	Wa., Exanthem	.		5. 2. 17	— —	—	
421	Nie., Rezidive	Juni 14	4 „	21. 2. 17	— —	—	
450	Lin.	Mai 14	3 gute Kuren	3. 3. 17	— —	—	
458	Be., Exanthem	Febr. 14	4 Kuren	30. 1. 17	— —	—	0,32 +
473	Ma.	1911	2 „	12. 2. 17	— —	—	0,33 —
476	v. Hu.	1909	3 int. Kuren	31. 1. 17	— —	—	
		.		8. 2. 17	— —	—	
579	Gu.		3 gute Kuren	7. 2. 17	— —	—	0,33 —
598	Bre., Rezidiv	Febr. 15	2 „ „	26. 2. 17	— —	—	
600	Bai., Exanthem	Nov. 15	3 Kuren	3. 2. 17	— —	±	
641	Go., Rezidive	Dez. 12		28. 1. 17	— —	—	
				4. 2. 17	— —	—	
				11. 2. 17	— —	—	
				31. 3. 17	— —	—	
746	Zach., Rezidive	Okt. 15		15. 2. 17	— —	—	
				26. 2. 17	— —	—	
765	Lü., Exanthem	April 14	3 Kuren	29. 1. 17	— —	—	
772	Wie., Rezidive	Okt. 14	2 „	4. 3. 17	— —	—	
775	Fra., „	Dez. 15	3 „	7. 2. 17	— —	—	
				10. 3. 17	— —	—	
				10. 5. 17	— —	—	
850	Wen., „	April 15	3 „	17. 2. 17	— —	—	
854	Ehl., „	April 14	3 „	5. 2. 17	— —	±	
942	Ja., „	Dez. 13	4 „	27. 1. 17	— —	—	
947	Ku., „	Okt. 13	4 „	3. 2. 17	— —	—	
994	Gel., „	Jan. 16	2 „	8. 2. 17	— —	—	
				6. 3. 17	— —	—	
				9. 4. 17	— —	—	
1019	Leh., „	Aug. 08	6 „	6. 5. 17	— —	—	
1092	Bunz.	Dez. 14	2 „	6. 2. 17	— —	—	
1127	Ku., Exanthem	Juli 14	5 „	5. 2. 17	— —	—	
1149	Hil., „	April 16	2 „	17. 4. 17	— —	—	

aber positive Brucksche Reaktion darboten. Auch in der Arbeit von Schürmann und Modde sind Beispiele zu finden, die nach der Behandlung negativ nach Wassermann und positiv nach Bruck reagieren.

Tabelle XII b.
Sterilisierte spätprimäre Fälle.

No. der Salv.-Liste	Name	Ansteckung	Kuren	Datum	Wa.-Re.	Br.-Re.	
42	Schn.	.	.	18. 2. 17	— —	∓	
63	Lor.	Mai 15	2 Kuren	6. 2. 17	— —	—	
102	Pfei.	Nov. 15	1½ Kur	29. 1. 17	— —	—	0,35 —
			jetzt Provokat.	31. 1. 17	. .	∓	0,33 ∓
				2. 2. 17	— —	—	0,33 —
				5. 2. 17	— —	—	0,33 —
				9. 2. 17	— —	—	0,33 +
				11. 2. 17	— —	—	0,33 +
386	Li.	.	2 Kuren	15. 2. 17	— —	—	
				16. 3. 17	— —	—	
414	Kie.	Dez. 15	1 Kur	13. 2. 17	— —	—	0,32 ±
621	Ri.	Dez. 15	1½ Kur	15. 2. 17	— —	+	
698	Ni.	Mitte Jan. 16	1 Kur	8. 2. 17	— —	—	
769	Be.	Jan. 16	1 „	11. 2. 17	— —	—	
1061	Schn.	Mai 16	1 „	28. 1. 17	— —	—	
				16. 2. 17	— —	—	
1136	He.	Mai 16	1 „	25. 1. 17	— —	—	
				26. 2. 17	— —	—	
1154	Me.	Juni 16	1 „	30. 1. 17	— —	—	0,32 ∓
1195	Hil.	Juli 16	1½ Kur	1. 2. 17	— —	—	
1202	de R.	Juni 16	1½ „	1. 4. 17	— —	—	
1247	Gr.	Febr. 16	1½ „	5. 3. 17	— —	—	
			jetzt Provokat.	10. 3. 17	— —	—	
				15. 3. 17	— —	—	

Tabelle XII c.
Sterilisierte frühprimäre Fälle.

No. der Salv.-Liste	Name	Ansteckung	Kuren	Datum	Wa.-Re.	Br.-Re.
130	Brin.	Juni 15	1½ Kur	28. 2. 17	— —	—
445	Asch.	April 15	1 Kur	19. 2. 17	— —	—
490	Dre.	Dez. 15	1 „	26. 1. 17	— —	—
821	Za.	Jan. 16	1 „	6. 5. 17	— —	—
1058	Wei.	April 16	1 „	3. 3. 17	— —	—
1133	Pet.	Juni 16	1 „	8. 3. 17	— —	—
				13. 5. 17	— —	—

Zwar zeigt sich in unseren Tabellen häufig gegen Ende der Kuren ein Wechsel von positiven und negativen Reaktionen. Das besagt aber nur, daß die Niederschlagsgrenze sich um 0,3 HNO_3 bewegt. Auch die beigegebenen Auswertungen sprechen gegen ein Hinaufrücken der Niederschlagsgrenze zur Norm. Andererseits treten in den Wa-negativen Primärfällen gelegentlich, und zwar zumeist gegen Ende der Behandlung, positive Reaktionen ein; hier ist also ein Herabtreten der Niederschlagsgrenze erfolgt.

Wie sind diese Erscheinungen zu erklären? Ich glaube, man muß annehmen, daß bei den sekundären und spätprimären Fällen die anfänglich positive Bruck-Reaktion zunächst als „spezifisch" anzusehen ist, daß sie aber während der Kur zurückgeht und daß an ihre Stelle eine „unspezifische", ausschließlich durch die Behandlung selbst bedingte Reaktion sich einschiebt. Hierdurch wird der Schein erweckt, als bliebe die spezifische Reaktion fortbestehen. Hört die Behandlung auf, so schwindet der „unspezifische" Bruck nach einiger Zeit, und es finden

sich jetzt im Blutserum normale Verhältnisse, wie in Tab. X gezeigt werden konnte. Auch die positiven Bruck-Reaktionen bei Wa-negativen Primärfällen dürften so zu erklären sein.

Die Begründung für die vorstehend gemachte Annahme ergibt sich aus Beobachtungen, welche sich mir während meiner Untersuchungen aufdrängten.

Es war mir bei mehreren Fällen aufgefallen, daß gewisse Beziehungen zwischen Kalomelabszessen und positivem Bruck bestanden. Zweimal konnte ich beobachten, daß nach Entleerung der Abszesse und Aussetzen der Injektionskur der Bruck in relativ kurzer Zeit negativ wurde. Im Verfolg dieser Beobachtung habe ich dem Einfluß der Kalomelinfiltrate bzw. Abszesse eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt, und ich glaube, daß in den durch Injektionstherapie bedingten Veränderungen des Blutplasmas die Ursache für die — unspezifische — Bruck-Reaktion zu suchen ist.

Bei der im Lazarett üblichen und den Kriegsverhältnissen angepaßten Darreichung von Kalomel in möglichst zusammengedrängten Intervallen ist es unvermeidlich, daß sich Infiltrate bilden. Derartige Infiltrate bedingen aber nicht ohne weiteres ein Aussetzen jeglicher weiteren Medikationen. Bei der Rückbildung der Infiltrate und insbesondere beim Abszedieren derselben werden Produkte des Gewebszerfalls in die Blutbahn gebracht, und diese kommen nun im positiven Bruck zum Ausdruck, wobei wir vorläufig von der Annahme ausgehen, daß die Bruck-Reaktion eine Vermehrung des Plasmaglobulins anzeigt. Obwohl meine Beobachtungen an anderen Hg-Injektionen (Salizyl-Quecksilber) gering sind, so glaube ich doch, sagen zu können, daß bei ihnen eine Beeinflussung der Bruck-Reaktion weniger in die Erscheinung tritt.

Diese Annahme ist insofern leicht verständlich, als eine so intensive Infiltratbildung, wie beim Kalomel, meist nicht beobachtet wird.

Das gleiche gilt für die Schmierkuren.

In den Fällen 96, 97 und 73 tritt die Br. Re. bei 0,3 HNO_3 kaum

Tabelle XIII.

Syphilisfälle, die mit Salvarsan und Schmierkur behandelt wurden.

96) Mey., G., Mtr.	4. 2.	++	—	
Inf. 2. 1. 17?	9. 2.	++	—	0,33 —
Laz.-Aufn. 3. 2. 17	15. 2.	++	—	
Inf.-Alt. 4 Woch.?	19. 2.	++	—	
P. A. Spir. +	23. 2.	++	—	
	1. 3.	——	—	
	10. 3.	++	—	
	14. 3.	∓∓	—	0,34 —
	15. 3.	++	—	
	19. 3.	∓∓	—	
97) Kre., MtrArt.	6. 1.	++	+	0,35 —
Inf. Ende Okt. 16	21. 1.	++	—	
Laz.-Aufn. 5. 1. 17	25. 1.	++	∓	0,35 —
Inf.-Alt. 8—9 W.	29. 1.	++	+	
P. Aff.	1. 2.	∓+	+	
	4. 2.	—±	—	0,32 —
	6. 2.	∓±	—	
	9. 2.	±±	—	0,33 ±
	12. 2.	±±	—	0,33 ±
	14. 2.	±—	∓	
	18. 2.	±∓	—	
	20. 2.	±∓	∓	
	23. 2.	∓∓	—	
	28. 2.	——	—	
	4. 3.	——	—	
	8. 3.	——	—	
98) Wel., Hzr.	30. 1.	++	+	
Inf. Mitte Dez. 16	2. 2.	++	+	
Laz.-Aufn. 21. 1. 17	4. 2.	++	+	
Inf.-Alt. 5—6 W.	7. 2.	++	∓	
P. Aff.	15. 2.	++	∓	
	20. 2.	++	∓	
	27. 2.	++	±	
	2. 3.	++	—	
	7. 3.	+±	+	
	12. 3.	+±	—	
	22. 3.	±±	—	
	4. 4.	——		
99) Stra., FwMt.	24. 1.	++	+	
Inf. Anf. Dez. 16?	31. 1.	++	+	
Laz.-Aufn. 11. 1. 17	6. 2.	++	+	
Inf.-Alt. 9 Woch.	10. 2.	++	+	
Exanthem, P. Aff.	18. 2.	++	+	0,26 ±
	24. 2.	+±	+	
	5. 3.	±+	—	0,32 +
	20. 3.	——	—	0,32 +
	30. 3.	——	—	0,32 +

Ferner gehören hierhin die Fälle: We. 14 Tab. III, Hol. 44 Tab. VII, Jü. 6 Tab. I, Cad. 73, Tab. X.

in die Erscheinung. In den Fällen 98, 99, 14 und 6 verschwindet die Br. Re. eher als die Wa. Re., weil hier die unspezifische Komponente durch die Injektionstherapie wegfällt. (Siehe Tab. XIII.)

Hierdurch gelangen wir zum Verständnis des Wesens der Bruck-Reaktion und ihrer Beziehungen zur Wassermann-Reaktion.

Für das Zustandekommen der Wassermann-Reaktion hat Gennerich schon 1911 als erster dem Zerfall syphilitischer Granulationen eine ausschlaggebende Rolle zugewiesen. Bekanntlich ist die von ihm angegebene Provokation der Wassermann-Reaktion durch Salvarsan hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit hauptsächlich von der Quantität des vorliegenden syphilitischen Folgezustandes abhängig. In zweiter Linie kommt es für den Eintritt der positiven Schwankung der Wassermann-Reaktion auch noch darauf an, daß die vorhandenen Gefäßveränderungen am Krankheitsherd die Resorption der Zerfallsprodukte sehr bald (positive Frühschwankung), oder erst nach einiger Zeit (positive Spätschwankung) zulassen.

Jedenfalls ist dieser Zellzerfall später auch von anderen Autoren, so von v. Wassermann selbst, für die Erklärung der Wassermann-Reaktion herangezogen worden.

Gennerichs Ansichten weichen nur insofern von der Wassermannschen ab, als dieser die Entwickelung von Abwehrfermenten gegen die Spirochäten und den syphilitischen Folgezustand annimmt, während Gennerich die durch den syphilitischen Zellzerfall selbst frei werdenden und in Lösung übergehenden Zellfermente als Träger der Wassermann-Antikörpereigenschaften anspricht. Gennerich fand später für seine Annahme eine weitere Stütze in dem Ergebnis der von Gerh. Wagner und ihm nach dem Vorgange von Wassermann und Lange vorgenommenen Lymphozytenauflösung im Liquor. Bei dieser stellte sich heraus, daß die Auflösung der frischen Pleozytose, trotz manchmal enormer Zellzahlen, noch keine Steigerung des Wassermann-Wertes im Liquor ergab. Dieses war nur der Fall, wenn es sich offensichtlich um ältere Luesstadien handelte, wo sich eben eine spezifische Ueberempfindlichkeit der Gewebe und aller zellulären Elemente gegenüber der Infektion eingestellt hatte.

Hierin liegt der spezifische Anteil der Wassermann-Reaktion. Dahingegen zeigt die Bruck-Reaktion Gewebszerfall schlechthin an; sie ist nicht an die spezifisch-syphilitische Grundlage gebunden.

Bei der Bruck-Reaktion handelt es sich um eine einfache Quantitätsreaktion, abhängig von der Größe und dem Umfange des zerfallenen Gewebes; bei der Wassermann-Reaktion hingegen handelt es sich um eine Qualitätsreaktion, weil ihre besondere Art die ausschlaggebende Rolle spielt.

Allerdings bestehen auch bei der Wassermann-Reaktion gewisse quantitative Verschiedenheiten, die in der Wertigkeit zum Ausdruck kommen. Wie oben angeführt, ist diese im Sekundärstadium am höchsten und sinkt mit zunehmendem Alter, d. h. also mit dem spontanen Rückgang der Allgemeinspirochätose, bzw. mit der veränderten Reaktionsfähigkeit des Körpers gegenüber dem Reiz der Spirochäten.

Dafür, daß dem Gewebszerfall schlechthin eine bedeutungsvolle Rolle zukommt, läßt sich eine ganze Reihe von Beweisen erbringen. So zeigte sich bei leichteren Ulcus molle-Fällen (Tab. XIV) beständig negativer Bruck, während bei schweren Ulcera mollia, insbesondere in Verbindung mit erweichten Bubonen, bei 0,3 HNO_3 die Bruck-

Tabelle XIV.
Ulcus molle-Fälle.

Fall	Datum					
100) Ker., Hzr.	22.1.	—	—	—	0,35	—
Inf. ?	1.2.	—	—	—	0,33	—
Laz.-Aufn. 17.1.17	7.2.	—	—	—	0,33	—
	12.2.	—	—	—	0,33	—
	17.2.	—	—	—		
	22.2.	—	—	—		
	27.2.	—	—	—		
101) En., Mtr.	25.1.	—	—	—	0,33	—
Inf. Mitte Dez. 16	2.2.	—	—	—	0,33	+
Laz.-Aufn. 17.1.17	13.2.	—	—	—	0,33	+
	23.2.	—	—	—		
	28.2.	—	—	—		
102) Fre., Hzr.	4.2.	—	—	—	0,33	—
Inf. 31. 12. 16	8.2.	—	—	—		
Laz.-Aufn. 3. 2. 17	12.2.	—	—	—		
	13.3.	—	—	—		
	19.3.	—	—	—		
	26.3.	—	—	—		
	31.3.	—	—	—		
	5.4.	—	—	—		
	11.4.	—	—	—		
	19.4.	—	—	—		
	29.4.	—		+		
	7.5.	—	—	∓		
103) Hu., Mtr.	4.2.	—	—	—	0,35	—
Inf. 28. 1. 17	8.2.	—	—	—		
Laz.-Aufn. 3. 2. 17	12.2.	—	—	—		
	16.2.	—	—	—	0,33	—
	23.2.	—	—	—		
	26.2.	—	—	—		
	1.3.	—	—	+		
104) Dalla., Hzr.	6.2.	—	—	—	0,33	—
Inf. 4. 1. 17.	9.2.	—	—	—	0,33	±
Laz.-Aufn. 5. 2. 17	15.2.	—	—	—		
	18.2.	—	—	—		
	24.2.	—	—	+		
	27.2.	—	—	—		
	2.3.	∓	—	—		
105) Mzü., Mtr.	21.2.	—	—	—	0,35	∓
Inf. 29. 1. 17	26.2.	—	—	—		
Laz.-Aufn. 20. 2. 17						
106) Zab., ObMtr.	28.1.	—	—	—	0,35	±
Inf. 31. 12. 16	1.2.	—	—	—	0,33	±
Laz.-Aufn. 17.1.17	5.2.	—	—	—		
	10.2.	—	—	∓		
	15.2.	—	—	—	0,33	—
	22.2.	—	—	—		
	15.3.	—	—	—		
107) Kah., Mtr.	23.1.	—	—	∓	0,35	+
Inf. 2. 1. 17	27.1.	—	—	—	0,35	—
Laz.-Aufn. 14.1.17	1.2.	—	—	—	0,33	+
	7.2.	+	±			
	13.2.	—	—	—	0,32	+
	15.2.	—	—	—		
	19.2.	—	—	—		
	23.2.	∓	—	—		
	27.2.	—	—	—	0,36	+
108) Hofm., Hzr.	1.2.	—	—	±		
Inf. 22. 12. 16	5.2.	—	—	—	0,32	—
Laz.-Aufn. 9. 1. 17	9.2.	—	—	—	0,33	—
	15.2.	—	—	—		
	20.2.	—	—	—		
	25.2.			—		
	2.3.	+	—	—		
	10.3.	—	—	—		
	29.3.	—	—	—		
	17.4.					
109) Gor., Mtr.	28.1.	—	—	—		
Inf. 23. 12. 16	4.2.	—	—	—	0,32	—
Laz.-Aufn. 18.1.17	7.2.	±	∓	—	0,32	∓
	11.2.	—	—	—	0,33	—
	31.3.	—	—	—		
110) Rum., Hzr.	30.1.	—	—	+		
Inf. unbekannt	6.2.	—	—	—		
Laz.-Aufn. 29.1.17	10.2.	—	—	—	0,33	+
	17.2.	—	—	—		
	23.2.	—	—	—		
	1.3.	—	—	—		

Reaktion positiv war (Tab. XV). Wenn bei verschiedenen weichen Schankern von relativ geringer Ausdehnung und ohne nachweisbaren erweichten Bubo die Bruck-Reaktion positiv ausfiel, so darf hier wohl angenommen werden, daß die spontane Resorption nicht durchgebrochener Herde den positiven Ausfall bewirkt.

Die Beobachtung, daß Eiterungen mit positiver Bruckscher und, wie später gezeigt wird, mit positiver Klausnerscher Reaktion einhergehen, hat sich mir immer wieder gezeigt, und ich finde in den Ergebnissen Bachs eine volle Bestätigung, wenn er schreibt: „Die angeführten Resultate lassen als wichtigstes erkennen, daß die Reaktion bei allen Prozessen, die mit starker Eiterung einhergehen, versagt.“ Wenn auch nicht so präzis, so findet man doch bei Durchsicht der Tabellen aller Autoren den Hinweis, daß die Brucksche Reaktion bei Eiterungen positiv ist. Auch Marmanns Resultate zeigen dieses Herabtreten, wenngleich er nicht so entschieden wie andere Autoren den Einfluß der Eiterung anerkennt. Da der größte Teil dieser Arbeiten unabhängig voneinander entstanden ist, so kann man wohl mit einem konstanten Herabtreten der Niederschlagsgrenze bei Eiterungen rechnen.

Tabelle XV.
Ulcus molle-Fälle mit Bubo.

111) Clev., Hzr. S. II	2. 11.	— —			
Laz.-Aufn. 1. 11. 16	14. 11.	— —			
	2. 2.	— ∓	++		
	12. 2.	— —	++		
	22. 2.	∓ —	++	0,2	+
	1. 3.	— —	++	0,2	
	24. 3.	— —	++	0,18	±
112) Wisch., Mtr.	26. 1.	— —	+		
Inf. 15. 1. 17	1. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 25. 1. 17	4. 2.	— —	+		
Zugleich Krätze	10. 2.	— —	+		
	14. 2.	— —	+		
	19. 2.	— —	+		
	23. 2.	— —	+		
	27. 2.	— —	+		
	5. 3.	∓ —	+		
	28. 3.	— —	+		
	2. 4.	— —	—		
113) Freun., ObHzr.	1. 2.	— —	+		
Inf. 6. 1. 17	5. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 31. 1. 17	10. 2.	— —	+		
	16. 2.	— —	+		
114) Schu., Mtr.	3. 2.	— —	+		
Inf. 16. 1. 17	7. 2,	— —	∓		
Laz.-Aufn. 2. 2. 17	11. 2.	— —	+		
	16. 2.	— —	+		
	22. 2.	— —	+		
	27. 2.	— —	+		
115) Sto., UObHzr.	2. 2.	— —	+		
Inf. Anf. Dez. 16	6. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 5. 1. 17	11. 2.	— —	±		
	22. 2.	∓ —	+		
	27. 2.	— —	—		
	3. 3.	— —	+		
116) How., Zimm.-Gst.	16. 2.	— —	+		
	29. 2.	— —	+		
Inf. 16. 12. 17.	22. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 15. 2.	27. 2.	— —	+		
117) Ko., Hzr.	20. 2.	— —	+		
Inf. 14. 1. 17	25. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 19. 2. 17	2. 3.	— —	+		
	12. 3.	— —	—		
118) Kobb., OMtr.	14. 2.	— —	—		
Inf. 2. 2. 17	19. 2.	— —	+		
Laz.-Aufn. 13. 2.	25. 2.	— —	∓		
	1. 3.	— —	+		
	6. 3.	— —	+		
	9. 3.	— —	±		
	12. 3.	— —	+		
	14. 3.	— —	—		
	16. 3.	— —	+		

Bei Tuberkulose wird gleichfalls die Bruck-Reaktion positiv befunden, wie sowohl Kämmerer als auch R. Müller, Funccius und Bach nachweisen konnten. Bei meinen Untersuchungen, die jedoch nicht zahlreich genug sind, glaube ich eine Abhängigkeit der Niederschlagsgrenze von der Schwere der Erkrankung gesehen zu haben.

In differentialdiagnostischer Beziehung sind 2 Fälle interessant, bei denen sowohl Syphilis wie Tuberkulose in Betracht kamen.

Bei einem Patienten bestand ein fluktuierender, nicht entzündlicher Tumor in Höhe des 3. linken Rippenknorpels. Dieser Kranke hatte vor 3 Jahren eine spätprimäre Lues durchgemacht und war mit $1^1/_2$ kombinierter Hg-As-Kur behandelt. Die Geschwulst konnte sowohl als erweichtes Gumma, als auch als tuberkulöser, kalter Abszeß angesprochen werden. Die Bruck-Reaktion war bis 0,26 positiv, während die Wassermann-Reaktion negativ war. Da beim Pat. die in $^1/_2$-jährigen Abständen ihm vorgeschriebenen Blutproben stets negativ waren, und da für Tuberkulose verschiedene Anzeichen vorlagen, wurde die Diagnose auf tuberkulösen Abszeß gestellt.

In einem anderen Falle (Ob.-San.-Gst. Ch.) bestand eine Wassermann- negative Primärsyphilis. Die Bruck-Reaktion war stets positiv. Ich glaubte zunächst an einen verborgen gebliebenen Kalomelabszeß. Etwa 4 Wochen nach Abschluß der Kur entnahm ich nochmals Blut und fand wieder positive Bruck-Reaktion. Hieraufhin ließ ich die Vermutung fallen, daß ein Abszeß die Ursache für die positive Reaktion sei, und bezeichnete diesen Fall in meinen Tabellen als einen solchen, bei dem möglicherweise die Niederschlagsgrenze normalerweise tiefer läge. Einige Zeit später meldete sich der Ob.-San.-Gast im Revier krank wegen Nachtschweißen, Gewichtsabnahme und zum Teil blutig tingierten

119) Ch., ObSan.-	14. 1.	——	+
Gast.	21. 1.	——	+
Anst. 15. 12. 16.	27. 1.	——	+
Laz.-Aufn. 13. 1. 17.	1. 2.	——	+
Inf.-Alter 4 Woch.	5. 2.	——	+
Kal.-Salv.-Kur bis	8. 2.	——	+
28. 3.	12. 2.	——	+
	17. 2.	——	+
	24. 2.	——	+
	28. 2.	——	+
	29. 3.	——	+0,28 ∓
	29. 4.	——	+

Auswurfes. Eine Untersuchung ergab über beiden Lungenspitzen den für Tuberkulose charakteristischen Befund geringen Grades. Es ist kaum zu bezweifeln, daß der positive Ausfall durch die tuberkulöse Affektion bedingt ist, und es ist bemerkenswert, daß unter Umständen eine positive Bruck-Reaktion den Verdacht auf eine verborgene Tuberkulose lenken kann, zumal ich bei 2 Fällen von nichttuberkulöser Bronchitis negativen Bruck beobachtet habe, ebenso wie Kämmerer das in einem Falle tat.

Auch bei Lupus bestand positiver Bruck. Bezüglich der anderen Hautkrankheiten sei auf die Tab. XVI verwiesen. In denjenigen Fällen,

Tabelle XVI.
Wa-negative Hautkrankheiten.

	Br. Re. neg.	pos.
Akutes Ekzem	14	9
Chronisches Ekzem	3	2
Seborrhoisches Ekzem	1	2
Lupus	—	2
Epitheliom	—	2
Psoriasis	2	2
Impetigo	8	5
Furunkulose	1	3
Parasitäre Hautkrankheiten	3	2
Krätze	6	1

die mit Eiterungen einhergehen, Furunkulose, Impetigo, Bockart, Pyodermien, ferner größeren Ekzemen, ist die Reaktion sehr oft positiv, und zwar zeigt sich auch hier eine Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung. Diese Beobachtung veranlaßte mich, die Untersuchungen auf Pockenfälle im Stadium der Suppuration auszudehnen. Mir standen zur Verfügung 4 Fälle mit Pusteln, 4 Fälle, die in Vernarbung, bzw. in Abheilung begriffen waren, und 1 Fall, bei dem die Abheilung abgeschlossen war. 8 Fälle waren bei 0,3 HNO_3 positiv, 1 Fall (in Heilung) war fraglich. Die Niederschlagsgrenze ließ sich bei 6 Fällen bis 0,24 HNO_3 verfolgen, bei 2 Fällen bis 0,26. Ein Unterschied der Stadien war nicht nachweisbar. Anscheinend hält sich die positive Bruck-Reaktion noch über die klinische Heilung hinaus, wie ich auch bei Bubonen beobachten konnte. Erst längere Zeit nach der Abheilung kehrt die Niederschlagsgrenze zur Norm zurück.

Ich habe die Beziehungen der Gewebseinschmelzung und deren Einfluß auf das Blut noch in einer anderen Hinsicht untersucht. Bei Bubonen, Kalomelabszessen und Fisteln habe ich Auszählungen der Leukozyten vorgenommen und gefunden, daß meistens mit einem positiven Bruck eine Erhöhung der Zellwerte einhergeht, und mir scheint diese Erhöhung gleichfalls noch längere Zeit nach der klinischen Heilung zu bestehen. Werte von 8—12000 Leukozyten in 1 cmm habe ich wieder-

holt gesehen; allerdings ist zu bemerken, daß 2mal Leukopenie (3500 und 4000 Zellen) bei positiver Bruck-Reaktion bestand.

Auf Grund aller dieser Beobachtungen bin ich zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Bruck-Reaktion in engster Beziehung zu infiltrativen Prozessen steht, wie sie vornehmlich bei chronischen und akuten Infektionskrankheiten vorkommen, und zwar dürften die zugrunde gehenden Infiltrationszellen das Plasmaglobulin vermehren. Ich finde mich so weit in vollkommener Uebereinstimmung mit Kämmerer, der durch seine Beobachtungen an Syphilis und anderweitigen Krankheiten und durch Vergleich mit früher angegebenen Fällungsreaktionen zu dieser Annahme gekommen ist. Allerdings ist die positive Bruck-Reaktion nicht ausschließlich an das Bestehen von Infektionskrankheiten gebunden, denn die Gewebseinschmelzung auf Grund der sterilen Kalomelabszesse kann schon allein positiven Bruck geben. In der Literatur finden sich auch vereinzelte Fälle von bösartigen Geschwülsten, die mit positiver Bruck-Reaktion einhergingen. Die Infektion stellt also nur die Ursache zur Bildung der Infiltratzellen dar, während der Gewebszerfall den positiven Bruck ohne Rücksicht auf die spezifische Grundlage bewirkt. Daher erscheint es auch vorläufig schwierig, mittels chemischer Reagentien spezifische, d. h. biologisch bedingte Reaktionen zu ersetzen.

Nicht entschieden ist bisher die Frage, ob nicht auch das Zugrundegehen anderweitiger Zellen, als gerade nur Infiltrationszellen, einen positiven Bruck geben kann. Hier ist zunächst an die Verhältnisse bei Unterernährung im Hungerzustande und schließlich im Fieber zu denken. Bei einem Kranken, der eine Fistel nach Bubo (Leukozyten 11000) hatte, war eine Gewichtsabnahme von 36 Pfund erfolgt. Dieser Kranke hatte die tiefste von mir beobachtete Niederschlagsgrenze (0,18 HNO_3). Da hier nicht nur ein vollständiger Verlust des Fettpolsters eingetreten war, sondern auch ein Rückgang der Muskulatur, so halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß dieser Rückgang für die Reaktion von Bedeutung ist. Da bei Kalomelinjektionen Gewichtsabnahme oft zu beobachten ist, so muß man auch diesen Faktor in Rechnung setzen.

Auch im Fieberzusande ist eine Eiweißabnahme zu beobachten, und es werden sich möglicherweise auch hier Beziehungen finden lassen. R. Müller hat bei künstlichem Fieber durch Injektion steriler Milch keine Beeinflussung gesehen; diese Beobachtung beweist aber noch nichts; denn erstens ist ein derartiges Fieber zu kurzdauernd, und dann darf man sich nicht auf den Wert von 0,3 HNO_3 beschränken, sondern man muß die Niederschlagsgrenze genau austitrieren. Bei einem Kranken, der mehrere Malaria tertiana-Anfälle durchgemacht hatte, fand ich positiven Bruck; es ist denkbar, daß die Fieberattacken eine Gewebsschädigung bedingen. Allerdings ist auch daran zu denken, daß die Toxine eine Rolle spielen können und daß Zerfall der roten Blutkörperchen Globuline freimacht, bzw. die Alkaleszenz des Serums verschoben wird.

Auch Bach glaubt nicht an eine Einwirkung des Fiebers auf den Ausfall der Bruckschen Reaktion. Ich möchte mich in dieser Beziehung nicht festlegen, denn es ist mir aufgefallen, daß gelegentlich doch Beeinflussungen vorkommen. Ein markantes Beispiel mag dieses beleuchten: Ich untersuchte das Verhalten der Reaktion bei einem Kranken, der mit negativer Wassermann-Reaktion in Zugang kam, und war erstaunt, zu sehen, daß die bis dahin negative Bruck-Reaktion plötzlich stark positiv geworden war. Bei Nachprüfung dieses eigenartigen Verhaltens stellte sich heraus, daß der Kranke am Tage vor der positiven Bruck-

Reaktion eine typische Kalomelembolie mit Fieber, Hustenreiz und starken Brustschmerzen bekommen hatte, die den Kranken stark mitnahm.

120) Web., A., ObMtr.	1. 5.	——	—		
P. A. Spir. †	4. 5.	——	—		
Kalomel-Salvars.-Kur	Kalomelembolie am 6. 5.				
	7. 5.	±±	+		
	10. 5.	±∓	+		
	14. 5.	±±	+	0,26 —	0,28 +
	18. 5.	++	+		
	22. 5.	——	+		
	30. 5.	——	+		

Trotzdem gleichzeitig unter der Behandlung die Wassermann-Reaktion positiv zu werden begann, so glaube ich doch, daß der Fieberzustand in erster Linie auf die Kalomelembolie und hierbei auch auf das Fieber zurückzuführen ist, denn der Befund weicht von den Fällen der Tab. VI ab.

Bei 3 Fällen von Pneumonie bestand jedesmal hochwertiger Bruck; hier können sowohl die infiltrativen Vorgänge in den Lungen, als auch das Fieber zur Erklärung des positiven Ausfalls herangezogen werden. Kämmerer berichtet über 3 Fälle von Arthritis, bei denen der Bruck positiv war. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch hier dem Fieber eine bedeutungsvolle Rolle zukommt, denn bei einem Rekonvaleszenten sah ich fraglichen Bruck.

Der Vollständigkeit halber sei hier eingefügt, daß ich negativen Bruck bei 2 Nephritiden, 1 Magenkatarrh und 1 Darmkatarrh beobachtet habe. Auf die anderweitigen Krankheiten, bei denen positiver Bruck gefunden wurde, soll hier nicht eingegangen werden. Bei Bach und bei Schürmann und Modde findet sich noch eine große Anzahl hierher gehöriger Fälle. Bemerkenswert ist, daß bei Nephritis häufig positive Bruck-Reaktion vorhanden ist. Für die Fälle, bei denen Lues im Spiele ist, wird man sich leicht mit dieser Erklärung begnügen, aber in denjenigen Fällen, die nur leichte Albuminurie zeigten, fehlt vorläufig noch jede plausibele Erklärung.

Meinicke berichtet, daß er nie Luessera gesehen habe, die soweit ausfällbar gewesen seien, wie Fleckfiebersera, bei denen übrigens der Grad der Fällbarkeit mit dem Titer der Weil-Felixschen Reaktion parallel gehe.

Das Auftreten positiver Bruck-Reaktion bei verschiedenen Krankheitszuständen hat, wie bekannt, zur einstimmigen Ablehnung der praktischen Verwertbarkeit geführt, und die vorliegenden Untersuchungen dienen keineswegs dem Zweck, die Grenzen für eine praktische Anwendung festzulegen. Es sei hier ausdrücklich darauf hingewiesen, daß ich in allen Stadien der Syphilis gelegentlich positive Resultate gesehen habe, und ich könnte noch weitere Beispiele anführen, die bei oft wiederholten Blutproben ständig das gleiche Ergebnis hatten. Wenn ich diese Fälle in den vorstehenden Erörterungen des Verhaltens in den einzelnen Stadien nicht besonders aufgeführt habe, so geschah es in der Absicht, die sich ergebenden Richtlinien scharf hervorzuheben. Denn die atypischen positiven Befunde in den Wassermann-negativen Primärfällen und in den Spätfällen sind ganz sicher heterogenen Ursprungs, wie ich vorstehend an dem Beispiel des Ob.-San.-Gst. Ch. 119 zeigen konnte. Vielfach mag Tuberkulose die Ursache sein, denn die Mehrzahl der atypisch reagierenden Kranken bot einen schwächlichen Habitus dar. Welche anderweitigen Faktoren noch die positive Bruck-Reaktion gelegentlich gegeben haben, wage ich nicht zu entscheiden; sicherlich aber waren sie nicht durch die Syphilis bedingt.

Wenn verschiedene Autoren annehmen, daß die positiven Resultate in älteren Stadien durch die Syphilis bedingt seien, so möchte ich doch sehr zur Vorsicht raten. Vorläufig ist es gar nicht möglich, eine Scheidung zwischen „spezifischen“ und „unspezifischen“ Bruckschen Reaktionen vorzunehmen. Daher sind auch die Statistiken, die auf diesen ungeklärten Fällen beruhen, wertlos.

Alle einschlägigen Fragen sind somit noch nicht gelöst, aber die Annahme, daß die Bruck-Reaktion zu den Globulinen engste Beziehungen unterhält, dürfte gesichert sein. Ob es sich bei der Bruck-Reaktion um eine Vermehrung des Globulins im Blutplasma, oder um eine leichtere Fällbarkeit des Globulins handelt, ist noch nicht endgültig entschieden. Mir erscheint die Annahme einer Vermehrung näher liegend, denn es zeigt sich, daß die Niederschlagsgrenze im allgemeinen um so tiefer liegt, je größer der Krankheitsprozeß ist. Erinnert man sich anderer Serumglobulin- (und -albumin-)Fällungsreaktionen, z. B. zum Nachweis von Eiweiß im Urin (Kochprobe, Hellersche Salpetereäure-Ringprobe, Essbachsche Probe), so findet man eindeutige Beziehungen zwischen Menge des Eiweißes und Stärke der Reaktion.

Ich habe versucht, durch Modifikationen der Bruckschen Versuchsanordnungen hier noch weitere Aufschlüsse zu erhalten; allerdings ist eine völlig befriedigende Erklärung noch nicht gefunden.

Läßt man z. B. die Salpetersäure länger als 10 Minuten auf das Serumwassergemisch einwirken, so werden alle Resultate in positivem,

Tabelle XVII.
Beeinflussung der Bruck-Reaktion durch verschieden langes Einwirken der HNO_3 auf das Serumgemisch.

		5. Min.	10 Min.	15 Min.	Wa. Re.
Jd., Syphilis I	0,27	∓	∓	±	++
+ Ulcus	0,3	±	+	+	
molle + Bubo	0,33	+	+	++	
Wg., Rezidivexanthem	0,27	+	+	++	++
	0,3	+	++	++	
	0,33	++	+++	+++	
Kl., Balanitis	0,27	—	—	∓	——
	0,3	—	—	+	
	0,33	—	—	+	
Rd., Scabies	0,27	—	—	—	——
	0,3	—	—	—	
	0,33	∓	+	+	

läßt man die Säure kürzere Zeit einwirken, so werden die Resultate in negativem Sinne beeinflußt. Es wäre also denkbar, daß der positive Bruck darin bestände, daß das Globulin des Luetikerserums bei Zugrundelegung von 10 Minuten leichter ausgefällt wird, als das des Serums des Normalen. Aber es ist auch die Erklärung möglich, daß die erhöhte Konzentration des Globulins im Luetikerplasma mit der gleichen Menge Salpetersäure die positive Reaktion in 10 Minuten gibt, während die geringere Globulinmenge des Normalen hierzu nicht ausreicht. Es ist zu berücksichtigen, daß zwischen der Konzentration von Reagentien und und dem zeitlichen Ablauf von Reaktionen gesetzmäßige Beziehungen bestehen, derart, daß starke Lösungen schnellere Bindungen eingehen, als schwache. Da nun das eine Reagens (die Salpetersäure) quantitativ gleichbleibt, so kann das andere (das Luetikerserum) konnzentrierter sein. Nach den sehr interessanten Arbeiten von Herzfeld und Klinger handelt es sich bei der Syphilis um besonders labile Eiweißkörper. Unter

diesem Gesichtswinkel ist die Einwirkungsdauer gleichfalls der entscheidende Faktor. Demnach braucht gar keine Vermehrung der Globuline vorzuliegen, sondern es genügt ihre erhöhte Labilität zur Erklärung der vorliegendem Erscheinungen.

In letzterem Sinne darf wohl auch folgendes Experiment gedeutet werden: Entnimmt man Patienten Blut, stellt durch Auswerten die Titergrenze fest und macht nun eine Kochsalzinfusion von 1—1¼ Liter, so rückt die Niederschlagsgrenze um $^2/_{10}$—$^4/_{10}$ ccm HNO_3 hinauf.

Tabelle XVIII.

Beeinflussung der Bruck- und Wassermann-Reaktion durch Kochsalzinfusion[1]).

Name	Stadium	Injektion	0,22	0,24	0,26	0,28	0,30	0,32	0,34	Wa. Re.
Fr.	II	vor	∓	+	.	.	.	.	.	++
		nach	—	—	+	.	.	.	.	++
Rtr.	II in Beh.	vor	.	.	.	—	+	+	.	±±
		nach	.	.	.	—	—	+	.	±±
Erk.	Latenz	vor	.	.	.	—	∓	+	.	∓∓
		nach	.	.	.	—	—	—	+	±±

Da durch die Kochsalzinfusion die Konzentration des Globulins verringert wurde, reichen die 10 Minuten Einwirkungsdauer nicht aus, die anfängliche Reaktion zu geben. Die Annahme einer erschwerten Fällbarkeit des Globulins scheint mir weniger naheliegend. Die Verdünnung des Blutserums durch Kochsalzinfusion ist naturgemäß willkürlich, und ich habe daher bei 6 Fällen das Blutserum kurz vor und kurz nach dem Essen untersucht. In 3 Fällen ließ sich ein Hinaufrücken der Niederschlagsgrenze um $^2/_{10}$ ccm HNO_3 einwandfrei feststellen. Will man den Einfluß der Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme ausschalten, so empfiehlt es sich, die Blutproben in der Zeit zwischen 8 und 9½ Uhr vormittags zu entnehmen. Bei dieser Gelegenheit sei bemerkt, daß ich einen Einfluß der Art der Ernährung nicht gesehen habe, insbesondere ist mir nicht aufgefallen, daß chylöse Seren stärker positiv reagieren, als klare. Da die Salpetersäure nur ein Eiweißfällungsmittel darstellt, ist kaum anzunehmen, daß die Fette die Reaktion in positivem Sinne verschieben können.

Bach hat sich gleichfalls mit der Frage des Wassergehaltes beschäftigt, und zwar stützt er sich auf Untersuchungen von Klausner, Winternitz und Reiß. Besonders letzterer hat feststellen können, daß Wasseransammlung durch NaCl-Zufuhr eine Verminderung des Eiweißgehaltes bedingt, während Schwitzbäder eine Erhöhung des Eiweißgehaltes veranlassen. Bach hat nun bei einer Person nach einer 14-stündigen Durstperiode die Niederschlagsgrenze bei 0,45 ccm Salpetersäure festgestellt. Nach dem Trinken stieg die Niederschlagsgrenze auf 0,5 ccm Salpetersäure.

Bemerkenswert ist an Tabelle XVIII, daß eine Abschwächung der Wassermann-Reaktion durch die Infusion nicht erzielt wurde. Man muß daher annehmen, daß die für den Wassermann erforderlichen Reagine sich so reichlich finden, daß eine Verdünnung in vivo noch keine wahrnehmbare Beeinflussung der Mengenverhältnisse bedingt, daß also bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung mit einem reichlichen Ueberschuß gearbeitet wird. Erst durch weitgehende Abstufungen, also mit fallenden Serummengen, d. h. im umgekehrten Sinne der Hauptmannschen Liquor-Auswertungsmethode, würde sich der Einfluß der Verdünnung zur Wahrnehmung bringen lassen.

1) Diese künstliche Hydrämie hält sich nicht lange auf gleicher Höhe, da schon kurze Zeit nach der Infusion die Gewebe einen großen Teil des Wassers aufnehmen (Isotonie). Daher muß die Blutentnahme schon wenige Minuten nach der Infusion gemacht werden.

Boas beurteilt die Stärke, oder, wie ich mich oben ausgedrückt habe, die Wertigkeit der Wassermann-Reaktion nach der kleinsten hemmenden Dosis des Serums. Aus seinen Tabellen geht hervor, daß sich häufig noch mit dem 20. Teil der zur Original-Wassermannschen Methode erforderlichen Serummenge positive Reaktionen nachweisen lassen. Da nun eine Kochsalzinfusion von 1 l nur eine Verdünnung des Blutes von 1 : 3 bedingt, ist es nicht verwunderlich, daß die Originalmethode unbeeinflußt bleibt.

Es erübrigt sich, jetzt noch auf die anderen Fällungsreaktionen einzugehen und ihre Beziehungen zur Bruck- und Wassermann-Reaktion festzulegen. Eine zahlenmäßige Gegenüberstellung der übereinstimmenden und entgegengesetzten Resultate des Gesamtmaterials halte ich aus statistisch-technischen Gründen für verfehlt. Leider findet sich in der Literatur eine große Anzahl von derartigen Versuchen. Wie aus vorstehenden Ausführungen hervorgeht, verhalten sich die einzelnen Stadien bezüglich der positiven Resultate ganz verschieden. Wenn nun z. B. der eine Untersucher hauptsächlich frische Fälle untersucht, und der nächste Spät- oder Latenzfälle, so müssen widersprechende und infolgedessen wertlose Resultate sich ergeben. Vielleicht ist Bruck durch das höchstwahrscheinlich frische Syphilismaterial der Truppen dazu verleitet worden, seine Reaktion für leistungsfähiger zu halten, als die Untersucher in der Heimat, denen (insbesondere in Krankenhäusern) auch ältere Fälle zur Verfügung standen. Die Tabellen der 2. Bruckschen Veröffentlichungen lassen das Ueberwiegen der Frühfälle deutlich erkennen.

Ferner schleichen sich in derartige statistische Versuche dadurch Fehler ein, daß auf den allgemeinen Gesundheitszustand zu wenig Wert gelegt wird, insbesondere daß besondere Zustände (siehe unsere Beobachtungen an Kalomelabszessen und bei Eiterungen, Tuberkulose) nicht mitberücksichtigt werden.

Ich beschränke mich daher auf eine Gegenüberstellung der einzelnen Stadien der Syphilis und anderweitig Kranker unter möglichster Ausschaltung aller Fehlerquellen.

Die größte Uebereinstimmung findet sich zwischen der Bruckschen und Klausnerschen Reaktion. Die Klausnersche Reaktion stellt auch eine Globulinfällung dar, und zwar durch Vermischung von Blutserum und Aqua dest. im Verhältnis von 1 : 3. Es entsteht eine feinflockige Ausfällung, die in Uhlenhuth-Röhrchen nach 6—9 Stunden am Boden als Niederschlag zu erkennen ist. Da mir Uhlenhuth-Röhrchen in ausreichender Menge nicht zur Verfügung standen, habe ich 0,4 ccm Serum mit 1,2 ccm Aqua dest. gemischt und nach der vorgeschriebenen Zeit durch leichtes Schütteln festgestellt, ob eine wolkige, durch Aufrührung des Bodensatzes bedingte Trübung entstand. Die Ergebnisse dieser Methode waren durchaus zufriedenstellend.

Die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse decken sich fast vollkommen mit den Beobachtungen, die jetzt bei der Bruck-Reaktion gemacht wurden. So wurde festgestellt, daß im Sekundärstadium die Klausnersche Reaktion am stärksten positiv reagierte, ferner daß sie in späteren Stadien hinter der Wassermann-Reaktion zurückbleibt. So wurde in 15 Latenzfällen nur zweimal positive Klausnersche Reaktion gefunden. Bei Hautgummen waren alle Fälle positiv; dahingegen war die Klausnersche Reaktion bei vernarbten tertiären Prozessen (Gaumenperforationen) wieder negativ. Unspezifische Reaktionen wurden gefunden bei Pneumonie, Lupus und einer Reihe anderer Erkrankungen,

Tabelle XIX.

Parallelversuche über Klausnersche, Brucksche und Wassermannsche Reaktion.

1. Wa-negative Primärfälle.

		Kl.	Br.	Wa.
Hp.	12. 4.	—	—	——
	15. 4.	—	∓	——
	30. 4.	—	—	——
H., P.	17. 4.	—	—	——
	22. 4.	+	—	——
	27. 4.	—	—	——
	1. 5.	—	—	——
Rok.	12. 4.	—	—	——
	15. 4.	—	—	——
Fd.		—	∓	——
F.		—	—	——
Ren.		—	—	——
B.	15. 4.	+	+	——
	27. 4.	+	+	——
W.		—	—	——

2. Wa-positive Primärfälle.

a) Unbehandelt und bei Beginn der Behandlung.

		Kl.	Br.	Wa.
Hb.	12. 4.	+	+	+±
	16. 4.	+	+	++
Schr.		—	+	++
Sch., G.		+	+	++
Lh.		+	+	++
Hk.	26. 4.	—	—	——
	2. 5.	—	—	∓∓
	6. 5.	—	—	++

b) Gegen Ende der Kur.

		Kl.	Br.	Wa.
Schr., P.	16. 4.	+	+	——
	21. 4.	—	+	——
	25. 4.	+	+	∓+
	30. 4.	+	+	∓—
Dk.	16. 4.	—	—	——
	22. 4.	—	—	——
	30. 4.	—	—	——
Ham.	12. 4.	—	—	——
	4. 4.	—	—	——
Lor., M.	16. 4.	—	—	——
	24. 4.	—	—	∓—
Lor., H.	15. 4.	—	—	——
	22. 4.	—	—	——
	6. 5.	∓	—	——
Pur.		—	—	——
La.		—	—	——
Kel.		—	—	∓∓
H., P.		—	—	——
Eisen.		—	—	——
Bes., W.		—	—	——
Wtm.		—	—	——
Rt.		—	—	——
Lor.		+	+	——
Gl.		+	+	——
Wd.		∓	—	——
Alt.	11. 4.	+	+	——
	24. 4.	∓	—	——
Bes., P.		+	—	——
Möhr.		+	—	——

3. Frühsekundäre Fälle.

a) Unbehandelt oder bei Beginn der Behandlung.

		Kl.	Br.	Wa.
Cl.	13. 4.	+	+	++
	22. 4.	+	∓	++
	27. 4.	+	+	++
	5. 5.	+	+	++
Wtt.		+	+	++
Bd.	14. 4.	+	+	++
	22. 4.	+	+	++
Lb.		+	+	++
Mz.		+	+	++
Poll.	17. 4.	+	+	++
	27. 4.	+	+	++
Pass.	17. 4.	+	+	++
	1. 5.	+	+	++
Wg.		+	+	++
Rh.		+	+	++
Wdl.		+	+	++
Dhk.		+	+	++

b) Gegen Ende der Kur.

		Kl.	Br.	Wa.
Vß., W.	14. 4.	—	+	∓±
	22. 4.	—	—	——
	30. 4.	—	—	——
Wfl.	14. 4.	—	+	——
	29. 4.	—	—	——
	5. 5.	—	—	——
Hß., P.	15. 4.	—	—	——
	29. 4.	+	+	——
Krgr., F.	29. 4.	—	—	——
	30. 4.	—	—	——
Phk.	12. 4.	+	+	++
	22. 4.	—	—	+±
	6. 5.	—	—	±∓
Schw.	11. 4.	±	+	++
	2. 5.	—	—	+±
Den.	24. 4.	∓	+	——
	1. 5.	—	+	——
Br.		—	—	——
Kl.		—	∓	——
Dr.		—	—	——
Wbk.		+	—	——
Fltr.		—	—	——
Gtt.		+	—	——
Jng.		+	—	++

4. Rezidive des Sekundärstadiums.

		Kl.	Br.	Wa.
Hsl.	13. 4.	+	+	∓+
	25. 4.	—	—	——
	1. 5.	—	—	——
Uhr.	14. 4.	+	+	++
	30. 4.	—	—	——
Hrtz.	14. 4.	∓	∓	++
	30. 4.	—	—	++
Btr.	13. 4.	+	+	++
	19. 4.	+	+	++
Hpl.	24. 4.	∓	+	++
	30. 4.	∓	+	++
Wdch.		∓	+	++

		Kl.	Br.	Wa.
Dbtz.		+	∓	++
Ham.		+	+	++
Neum.		—	—	——
Wtt., B.		+	∓	++
Prß.		+	—	±+

5. Lues latens.

		Kl.	Br.	Wa.
Hr.	20. 4.	—	∓	++
	22. 4.	—	—	++
	26. 4.	±	—	++
	2. 5.	—	—	++
Cspr.	12. 4.	+	+	++
	20. 4.	+	+	++
Vß., F.,	14. 4.	±	∓	++
	2. 5.	—	—	——
W.		∓	—	+∓
Hsg.		±	+	++
Dtsch.		—	—	——
Nik.		—	—	++
Lis.		—	—	++
Lim.		—	—	++
Spich.		—	—	——

6. Tertiärstadium (Gummen).

		Kl.	Br.	Wa.
Sfft.		+	+	++
Qual.	12. 4.	+	+	++
	30. 4.	+	+	++
Lind.		+	±	++
Baß.		—	∓	++
Feldm. beh.		—	—	∓—
Jac. beh.		—	—	——

7. Metasyphilis.

		Kl.	Br.	Wa.
Jor., Tabes		—	—	±+
		—	—	++
Pet., Tabes		—	—	±+
Syd., Par.		—	—	——
Hgr., Par.		∓	∓	++
Schl., L. cerebr.		+	—	∓—

8. Durch Lumbalpunktion sichergestellte Meningorezidive.

		Kl.	Br.	Wa.
Unf.	11. 4.	—	—	++
	16. 4.	—	—	++
Sch.		—	—	——
Mß.		—	—	——
Zrg.		—	—	——
Lp.		—	—	——

9. Sterilisierte Fälle verschiedener Stadien.

		Kl.	Br.	Wa.
V. II Tbc.?	12. 4.	—	±	——
	15. 4.	∓	+	——
	20. 4.	+	±	——
	23. 4.	∓	—	——
Schm. I		—	—	——
Z. I		+	—	——
Glz. I		—	—	——
Glz. II		—	—	——
Tr. II		—	∓	——
Fr. II		—	—	——
H. II		—	—	——
Hll. II		—	—	——
U., Reinf. II		—	—	——
Zsch. II		—	—	——
Jg. II Tbc.?		∓	+	——

10. Anderweitige Erkrankungen.

a) Kong. Lues.

	Kl.	Br.	Wa.
H.	±	—	++
	∓	—	+±
	∓	—	++

b) Bubo.

	Kl.	Br.	Wa.
Dk.	+	+	——
Stp.	+	+	——

c) Ulc. molle.

	Kl.	Br.	Wa.
And.	—	∓	——
	—	∓	——
	—	—	——
Dr.	—	—	——
Sch.	—	—	——
Oz.	—	—	——
Fr.	∓	—	——
	+	+	——
B.	—	—	——

d) Z. B. Lues.

	Kl.	Br.	Wa.
Kll.	—	—	——
	—	—	——
B.	—	—	——
Sch.	—	—	——
Schl.	—	—	——
Kr.	—	—	——
Ch., Tbc	—	+	——
Old., Eiter.	+	+	——
Em., Hautkr.	—	—	——

ähnlich wie sie vorstehend bei der Bruck-Reaktion konstatiert wurden. Dem Einfluß der Behandlung wurde bisher keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Bezüglich meiner eigenen Resultate sei auf vorstehende Tabelle verwiesen.

Bezüglich der Stärke des Niederschlags bei der Klausnerschen Reaktion ließ sich die Beobachtung machen, daß die Sera der frischen Sekundärfälle am intensivsten positiv wirkten. Hier zeigte sich manchmal schon nach 3 Stunden ein deutlich wahrnehmbarer Niederschlag; bei älteren Fällen war er erst nach 6—9 Stunden nachweisbar. Wartet man mit dem Ablesen länger als 16 Stunden, so werden alle Versuche, auch die mit Normalseren, positiv. Es erscheint mir daher nicht ausgeschlossen, daß durch Beobachtung der zur Präzipitation erforderlichen Zeit eine Auswertung der Sera vorgenommen werden kann, ähnlich wie

bei der Bruckschen Reaktion. Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die „Reagine“ in den positiven Klausnerschen Reaktionen konzentrierter sind als in Normalfällen, so wird, unter Zugrundelegung der früher gemachten Ausführungen, die zeitliche Verschiedenheit des Niederschlags verständlich.

Die Fällungsreaktion mit Lezithin und ferner mit glykocholsaurem Natron (Porges) ist gleichfalls von den verschiedensten Seiten nachgeprüft worden und teilt, ebenso wie die Herman-Perutzsche Modifikation (Ausflockung mit Natrium glycocholicum + Cholestearin), das Schicksal der anderen Reaktionen. Das Auftreten positiver Befunde bei Syphilis ist nicht konstant; am häufigsten findet es sich im sekundären Stadium; dahingegen sinkt ihre Verläßlichkeit in den älteren Stadien. Außerdem zeigen auch sie mehr oder weniger häufig unspezifische positive Befunde.

Meine eigenen Beobachtungen sind zu spärlich, um ein Urteil zu fällen; jedoch ist mir aufgefallen, daß die Sekundärstadien am ehesten positiv reagieren. Der Einfluß der Behandlung auf diese Reaktion ist meines Wissens nicht untersucht.

Kämmerer hat dem Verhalten des Globulins und des Albumins im Serum von Luetikern und Nichtluetikern erneut Aufmerksamkeit geschenkt, und er hat bei Nachprüfung der Bruckschen Reaktion die Mengenverhältnisse des Serumglobulins durch Fällung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gemessen. Er kommt zu dem Schluß, daß die nach Bruck negativen Seren weniger fällbares Globulin enthalten, als die nach Bruck positiven. Sein bisher veröffentlichtes Material zeigt keinen Unterschied zwischen „spezifischem“ und „unspezifischem“ positiven Bruck, so daß auch hiermit eine Luesdiagnose kaum zu stellen ist, was allerdings von Kämmerer auch nicht behauptet wird.

Von Torday und Wiener ist 1914 eine neue Reaktion angegeben, die darauf beruht, daß Gold-Cyan-Aldehydgemische starke Niederschläge geben, die bei Nichtluetikern durch Zugabe von Essigsäure sich nicht lösen, während die syphilitischen Blutsera sich wieder aufhellen. Die Nachprüfungen sind noch nicht zahlreich genug, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Insbesondere liegen noch keine Untersuchungen über das Verhalten in den einzelnen Stadien vor. Halbey hat am Krankenmaterial der Festungslazarette Wik und Ravensberg in Kiel keine ungünstigen Resultate gesehen und beschreibt einen Fall, wo die Torday-Wienersche Reaktion positiv war, während die Wassermannsche Reaktion sich zunächst negativ verhielt und erst nach Salvarsanprovokation positiv wurde. Auf Grund dieser und einer ähnlichen Beobachtung kann man jedoch noch keine endgültige Entscheidung bezüglich einer Ueberlegenheit fällen, denn erst müssen die Verhältnisse bei „unspezifischen“ positiven Torday-Wienerschen Reaktionen, die keineswegs selten sind, geklärt sein. Nach Halbey handelt es sich bei dieser Reaktion nicht um eine Eiweißfällung, sondern es sollen die Organlipoidtrümmer Bitters eine wesentliche Rolle spielen. Diese Reaktion, wie auch die Fornet-Schereschewskysche Präzipitationsreaktion, gehört nicht streng in das Gebiet der vorstehend besprochenen Eiweißfällungsreaktionen, und es soll daher nicht näher auf sie eingegangen werden.

In jüngster Zeit hat Meinicke eine Methode angegeben, die auch eine Eiweißausflockung darstellt. Aber diese Eiweißausflockung wird erst vorgenommen, nachdem eine Bindung zwischen dem zu untersuchenden Serum und einer wässerigen Antigenverdünnung stattgefunden hat. Sie beruht auf der theoretischen Ueberlegung, daß die im Luetiker-

serum vorhandenen Serumstoffe sich mit Extraktlipoiden zu einem relativ festen Komplex vereinigen, an den das Antigen gebunden ist. Dieser Komplex soll nun einerseits gegenüber Aqua destillata, andererseits gegenüber Kochsalzlösung anders reagieren als die getrennten Stoffe (d. h. Serum und Antigen allein). Es sollen die fest verankerten Serumstoffe des Luetikers mit einer empirisch festgestellten optimalen Verdünnung von Aqua destillata weniger ausflocken als die Serumstoffe von Nichtluetikern. Diese Erscheinung soll daher kommen, daß die Verankerung der Luetikerserumstoffe mit dem Antigen ihre Ausfällung hindert. Wählt man andere bestimmte Konzentrationen, so entsteht trotzdem mit Luetikerserum ein Ausschlag. Dieser aber bleibt bestehen, wenn man nach vorherigem Umschütteln Kochsalzlösung hinzufügt, während bei Normalseren der Ausschlag in Lösung geht. Auf diesen Ueberlegungen beruhen die beiden von Meinicke angegebenen Untersuchungsmethoden, nämlich die sogenannte Wassermethode und die sogenannte Kochsalzmethode. Auf die chemische Durchführung kann hier nicht eingegangen werden. Der prinzipielle Unterschied dieser Methoden von der Bruckschen und Klausnerschen Reaktion liegt darin, daß die Meinickeschen Reaktionen mit Stoffen arbeiten, deren spezifische Beziehungen zum Luetikerserum als erwiesen gelten können. Es erscheint keineswegs ausgeschlossen, daß derartige Versuche zu brauchbaren Resultaten führen werden.

Bruck hat nach Ablehnung seiner Salpetersäureprobe ohne Rücksichtnahme auf praktische Verwendbarkeit die Rolle der aufeinander wirkenden Stoffe weiter untersucht. Hierbei ist er in zweierlei Beziehung von seiner ersten Untersuchungsweise grundsätzlich abgewichen. Während er bei der ersten Veröffentlichung über die Salpetersäurefällung keinen Unterschied zwischen aktivem und inaktivem Serum machte und sogar einen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion ablehnte, hat er jetzt gerade diesen Veränderungen einen großen Einfluß zugeschrieben. Ferner vertrat er früher den Standpunkt, daß ein längeres Stehenlassen auf den Ausfall der Reaktion keinen Einfluß ausübe. Jetzt betont er die Wandlungen, die das Serum durch längeres Stehenlassen erfährt. Für beide Veränderungen zieht er als Erklärung die Abschwächung des Säurewertes im Blutserum heran, die einmal durch das Inaktivieren, das andere Mal durch das Lagern bedingt ist. Hierbei fand er gewisse Gesetzmäßigkeiten, die im allgemeinen in einer Aziditätsverminderung (Bruck) zum Ausdruck kommen. Gemessen wird die Herabminderung der Azidität durch Titration mit $^1/_{100}$-normal NaOH. Bruck hat nun mittels dieser Feststellung untersucht, ob im inaktiven Serum durch chemisch genau dosierbare Mittel die Globuline in einer für Lues charakteristischeren Weise ausfällbar sind als im aktiven Serum. Zunächst hat er die Ausfällung durch verdünnte Alkohollösung studiert. Hierbei fanden sich Resultate, die etwa die gleiche Verläßlichkeit darboten wie die Salpetersäuremethode.

Nach Marmann zeigen die neueren von Bruck angegebenen serochemischen Reaktionen größere Uebereinstimmung mit der Wassermann-Reaktion als die Salpetersäure-Reaktion; immerhin kommen auch noch nach beiden Richtungen hin Versager vor.

Während meiner Untersuchungen über die Brucksche Reaktion war mir aufgefallen, daß Sera, die länger als 1 Tag gestanden hatten, die Neigung zeigten, mit geringeren Mengen Salpetersäure einen Ausschlag zu geben. Damals konnte ich hierfür keine Erklärung finden

und untersuchte nur frische Sera, um einheitliche Resultate zu erhalten. Auch Bach und ebenso Schmitz haben die Erfahrung gemacht, daß nur frische Sera verwendbar sind. Durch die jetzige Brucksche Feststellung ist die Erklärung möglich, daß das Stehenlassen den Aziditätswert, bzw. nach Herzfeld und Klinger den Alkalitätsgrad verschoben hatte. Ein Einfluß des Inaktivierens ist mir nicht aufgefallen; vielleicht sind meine diesbezüglichen Untersuchungen nicht zahlreich genug.

Ob die Untersuchung inaktiver Seren zum Ziele führen wird, muß die Zukunft lehren. Die theoretische Grundlage, so interessant sie ist, bietet vorläufig nicht viel Aussicht auf Erfolge. Solange nicht in die Untersuchung ein konstanter, als spezifisch erkannter Faktor, wie z. B. ein Antigen, mithineingenommen wird, werden die anderen Untersuchungsmethoden wohl chemische oder physikalische Eigenschaften aufdecken, aber es muß fraglich erscheinen, ob es gelingen wird, mit so einfachen Mitteln komplizierte biologische Vorgänge zur Darstellung zu bringen.

Die vorliegenden Untersuchungen an der Salpetersäureprobe und an der Klausnerschen Reaktion zeigen, wie verschieden sich die einzelnen Stadien gegenüber dem Ausfall der Reaktion verhalten, und wie heterogene Faktoren diese Reaktionen beeinflussen. Es ist für die Untersuchung aller Fällungsreaktionen wichtig, diesen Einflüssen mehr als bisher Rechnung zu tragen.

Das Gemeinsame der verschiedenen Globulinfällungsreaktionen besteht darin, daß vornehmlich im Sekundärstadium positive Befunde erhoben werden können. Ferner besteht eine gewisse Zuverlässigkeit im spätprimären, frühlatenten und frühen Rezidivstadium. Alsdann sinkt die Zuverlässigkeit ab und steigt wieder etwas an im Stadium destruktiver Vorgänge (zerfallende Gummen). In der Spätlatenz und bei den metasyphilitischen Erkrankungen werden kaum noch positive Befunde erhoben. Ergeben sich trotzdem noch positive Resultate, so muß man sich fragen, ob nicht anderweitige, insbesondere mit Destruktionen einhergehende Krankheiten vorliegen. Relativ häufig findet man bei Paralyse positive Fällungsreaktionen, vorläufig ist noch völlig ungeklärt, ob hier wirklich die syphilitische Grundlage den Ausfall der Reaktion bedingt.

Eine Differential- oder gar Organdiagnose ist praktisch undurchführbar. Aber so viel kann man doch sagen, daß vom theoretischen Standpunkt die Globulinfällung, auch wenn sie sich in den verschiedenen Stadien verschieden verhält, ein reges Interesse verdient. Friedemann und später P. Schmidt haben bei theoretischen Untersuchungen über das Wesen der Wassermannschen Reaktion auf die Globulinfällungsreaktionen zurückgegriffen. Bei dem damaligen Stand der Kenntnisse der Präzipitationsreaktionen galten die positiven Befunde als mehr oder minder zufällig, bzw. inkonstant. Die mittels der Bruckschen Reaktion leicht durchführbare Auswertung der Globuline füllt hier eine Lücke in den Untersuchungen aus, und die Untersuchungen Friedemanns und G. Schmidts erhalten in dieser Beziehung eine weitere Stütze.

Friedemann konnte experimentell zeigen, „daß die Globuline des normalen Serums die Wassermannsche Reaktion geben, und daß die Albumine diese von den Globulinen ausgeübte Komplementbildung aufheben. Bei der Syphilis tritt nun eine Störung in dem antagonistischen Verhalten zwischen Globulinen und Albuminen ein. Die Albumine Syphilitischer besitzen, ebenso wie die normaler Sera, die Fähigkeit, die von den normalen Globulinen ausgeübte Wassermannsche Reaktion aufzuheben. Aber die luetischen Globuline werden durch die Albumine

gar nicht beeinflußt. Bei der Lues vollzieht sich also an den Globulinen eine Veränderung, welche den normalen Antagonismus zwischen Globulinen und Albuminen stört.

Es gelang nun durch einen überraschend einfachen Eingriff, eine derartige Veränderung auch im Reagenzglas zu erzeugen. Der Antagonismus zwischen Globulinen und Albuminen besteht nämlich nur, wenn beide in konzentrierter Lösung gemischt werden. Werden hingegen beide Lösungen vorher verdünnt und dann gemischt, so sind die Albumine wirkungslos. Es gelingt auf diese Weise, ein normales Serum lediglich durch Trennung und Wiedervereinigung der Albumin- und Globulinfraktionen, also ohne einen neuen Stoff hinzuzufügen, ja ohne seine chemische Zusammensetzung überhaupt zu ändern, in ein positives zu verwandeln.

Die Leichtigkeit, mit der diese Umwandlung sich vollzieht, läßt für die Entstehung der Wassermannschen Reaktion bei der Syphilis verschiedene Erklärungsmöglichkeiten offen. Es ist aber denkbar, daß sie lediglich durch Störungen in der Blutbildung und dadurch bedingte veränderte Konzentrationen, unter denen die Blutbestandteile bei ihrer Bildung zusammentreffen, zustande kommen kann".

Da nach unseren Untersuchungen die Globulinfällung vom Sekundärstadium nach dem Stadium der Metasyphilis quantitativ abnimmt, und andererseits die Auswertung der Wassermannschen Reaktion in den einzelnen Stadien nicht oder wenigstens nicht in gleichem Maße sinkt, so wird man annehmen müssen, daß die Globuline, ähnlich wie die Gewebe des menschlichen Körpers überhaupt, ihre Eigenschaften während des Verlaufes der Krankheit ändern bzw. verstärken. Während im frühsekundären Stadium eine quantitativ größere spezifische Globulinmenge die Wassermannsche Reaktion gibt, genügt in den Spätstadien eine geringere, aber qualitativ verstärkte Menge. Es bestehen also zwischen dem quantitativen und qualitativen Verhalten der spezifischen Globuline entgegengesetzte Beziehungen.

Die gleiche Beobachtung kann man an den Globulinen des Liquors machen. Die Tab. XX, die mit Leichtigkeit noch um ein Vielfaches vermehrt werden könnte, zeigt in den Frühfällen bei hohen Globulinwerten und hohen Zellzahlen positiven Wassermann, und dieser sinkt unter der Behandlung parallel mit Abnahme der Pleozytose und der Eiweißwerte ab.

In den Spätfällen (Infektionsalter über 7 Jahre) findet sich eine erheblich geringere Zellmenge, dabei aber doch stark positiver Wassermann, der nur sehr schwer zu beeinflussen ist, obgleich hier die Zellzahlen und Eiweißwerte gleichfalls abnehmen; allerdings ist hier eine Minderung der Menge der Liquorglobuline therapeutisch sehr viel schwerer zu erreichen. Zwischen diesen beiden Kategorien stehen die Fälle mittleren Alters, wo zwar schon eine Globulinvermehrung und Pleozytose besteht, die aber noch nicht mit positivem Wassermann einhergehen. Wir sehen also bei diesen Gegenüberstellungen, daß die Globuline (und die Pleozytose) im Laufe der Krankheit verschiedene Wirkungen besitzen.

In der Literatur ist eine ganze Reihe von unspezifischen positiven Befunden bei Wassermannscher Reaktion niedergelegt, und ihre Richtigkeit kann nicht bestritten werden, wenngleich zuzugeben ist, daß sie bei exakter Anlehnung an die Originalmethode selten sind (Boas). So sind bei Scarlatina, Malaria, Lepra, Tuberkuliden (Sachs), aber auch bei malignen Tumoren und anscheinend auch bei Bubonen (Stümpke, Stern, vgl. auch die Tabellen XIV und XV) kurzdauernde positive

Tabelle XX.

Frische Meningorezidive. Punktionsresultate nach endolumbaler Behandlung (Gennerich).

I bedeutet Pandysche Reaktion.
II bedeutet Nonnes Phase I.
gz. zt. R. = ganz zarter Ring
III bedeutet Eiweiß, nach Eßbach gemessen mit der Nißlschen Methode (Teilstriche).
IV gibt die Lymphozyten im Kubikzentimeter Liquor an.
V Wa.-Re. im Liquor und zwar je 2 Extrakte bei 0,2, 0,6 und 1,0 ccm Liquor.

Gath. Inf. 1914		17. 12. 16	17. 9.	8. 10.	26. 11.
	I	+	+	+	±
	II	gz. zt. R.	zt. R.	Opal	0
	III	$1\frac{1}{2}$	.	2	$1\frac{1}{2}$
	IV	13	7	7	5
		± ∓	— —	— —	— —
		+ ±	— —	— —	— —
		+ ±	— —	— —	— —

Frie., Inf. Juni 1915		7. 1. 16	26. 1.	11. 2.	24. 5.
	I	+ +	+	+	∓
	II	zt. R.	zt. R.	gz.zt.R.	Opal
	III	.	$2\frac{1}{2}$	—	$2\frac{1}{4}$
	IV	27	20	2	6
	V	- ∓	— —	— —	— —
		+ ±	∓ —	— —	— —
		+ ∓	+ —	— —	— —

Str., Inf. Mai 1915		21. 1. 16	26. 1.	9. 2.	23. 2.	12. 3.	5. 4.	3. 5.	24. 5.	21. 6.	23. 8.
	I	milchig	+ +	+ + +	+ +	±	+	+	+	±	±
	II	dtl. br. R.	dtl. R.	zt. R.	dl.br.R.	Opal	zt. R.	dtl. R.	Opal	Opal	0-Opal
	III		$2\frac{1}{2}$	$3\frac{1}{2}$	3	$1\frac{1}{3}$	2	$1\frac{3}{4}$	1	1	$\frac{3}{4}$
	IV	592	53	36	18	13	8	11	2	3	5
	V		— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
			+ +	+ ±	∓ ∓	— —	— —	— —	— —	— —	— —
			+ +	+ +	+ ±	— —	— —	— —	— —	— —	— —

Lu., Inf. März 1915		4. 2. 16	29. 2.	15. 3.	5. 4.	10. 2.	21. 6.
	I	+ + +	+	+	+	+ +	+ +
	II	zt. R.	zt. R.	Opal	Opal	Opal	Opal
	III	$3\frac{3}{4}$	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{5}$	$1\frac{3}{4}$	2	2
	IV	150	15	8	13	3	6
	V	— ∓	— —	— —	— —	— —	— —
		+ +	+ —	— —	— —	— —	— —
		+ +	+ ∓	— —	— —	— —	— —

Schw., Inf. Sept. 1915		4. 2. 16	23. 2.	17. 3.	26. 4.	17. 5.
	I	+ +	+	—	+	+
	II	zt. R.	dtl. R.	0	Opal	Opal
	III	$3\frac{1}{2}$	4	$\frac{3}{4}$	2	2
	IV	106	35	0	8	8
	V	— ∓	— —	— —	— —	— —
		+ ±	∓ —	— —	— —	— —
		+ +	+ —	— —	— —	— —

Ha., Inf. Mai 1915		9. 2. 16	27. 2.	17. 3.	7. 4.	28. 4.	10. 5.	16. 6.	7. 7.
	I	milchig	milchig	+	+	+	+	+ +	+
	II	dtl. br. R.	br. R.	zt. R.	Opal	zt. R.	Opal	Opal	Opal
	III	.	$4\frac{3}{4}$	$2\frac{1}{3}$	1	1	$1\frac{3}{4}$	1	1
	IV	653	203	20	23	4	5	2	3
	V	+ +	— —	± —	∓ —	∓ ∓	— —	— —	— —
		+ +	∓ ∓	+ ∓	— —	± —	— —	— —	— —
		+ +	± ±	+ +	∓ ∓	+ +	— —	— —	— —

Bi., Inf. Aug. 1915		18. 2. 16	3. 3.	7. 4.
	I	milchig	+ + +	+
	II	dtl. br. R.	dtl. R.	0-Opal
	III	.	$3\frac{1}{2}$	1
	IV	88	20	13
	V	+ +	+ ∓	— —
		+ +	+ +	— —
		+ +	+ +	— —

		18.2.	5.3.	26.3.	5.5.	26.5.	13.10.
Leop.,	I	+++	+	—	+	—	—
Inf. Jan.	II	dtl. R.	dtl. R.	0	zt. R.	Opal	0-Opal
1914	III	.	$4\frac{1}{8}$	$2\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$
	IV	137	40	13	7	7	2
	V	∓ ∓	∓ ∓	— —	— —	— —	— —
		+ +	± ∓	— —	— —	— —	— —
		+ +	+ ±	— —	— —	— —	— —

		6.10.15	27.10.	17.11.	8.12.	29.12.	7.4.16	28.4.	19.5.	9.6.	30.6.
Zei.	I	.	.	.	.	±	∓	—	∓	+	±
Inf. Okt.	II	dtl. R.	0-Opal	zt. R.	Opal	0	g.zt.R.	Opal	0-Opal	Opal	Opal
1914	III	.	$2\frac{1}{2}$	2	$1\frac{1}{3}$	$1\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{4}$	3.4.	$1\frac{1}{3}$	$2\frac{1}{4}$	$2\frac{1}{4}$
	IV	53	7	6	5	8	46	4	4	19	8
	V	— — —	— — —	— — —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
		— — —	— — —	— — —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
		— — —	— — —	— — —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —

		21.7.	16.8.	1.9.	22.9.	8.10.	10.11.	6.12.	11.2.[1]	25.2.	11.3.
	I	—	—	—	+	—	—	∓	+	∓	—
	II	Opal	0-Opal	Opal	Opal	0-Opal	0-Opal	0-Opal	zt. R.	0-Opal	0-Opal
	III	$1\frac{1}{5}$	$1\frac{1}{2}$	.	.	$1\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	$1\frac{1}{3}$	$2\frac{2}{8}$	$1\frac{1}{5}$	$1\frac{1}{2}$
	IV	3	9	8	19	5	3	5	59	10	8
	V	— —	— —	— —	.	— —	— —	— —	∓ ±	— —	.
		— —	— —	— —	.	— —	— —	— —	+ +	± —	.
		— —	— —	— —	.	— —	— —	— —	+ +	+ +	.

		25.3.	11.4.	25.4.	9.5.
	I	—	±	—	∓
	II	Opal	0	0	0
	III	$1\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	.	1
	IV	5	5	4	6
	V	— —	— — —	— —	— —
		— —	— — —	— —	— —
		— —	— — —	— —	— —

1) Rezidiv mit Krampfanfällen. Blut-Wassermann negativ.

Alte Luesfälle.

		7.12.	5.1.16	26.1.	16.2.	13.9.	4.10.	10.11.	10.12.	5.1.	2.2.
Tae.,	I	+	+	++	+	++	++	++	+	++	+
Inf. 1907	II	dtl. br. R.	dl. br. R.	dtl. R.	g.zt.R.	zt. R.	dtl. R.	dtl. R.	g.zt.R.	Opal	Opal
	III	$2\frac{1}{3}$	3	$1\frac{1}{2}$	.	.	$2\frac{3}{4}$	$2\frac{3}{4}$	$1\frac{1}{2}$	$2\frac{3}{4}$	$1\frac{1}{2}$
	IV	146	40	3	10	73	67	18	10	7	9
	V	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ —	+ +	+ ±	+ +	+ +
		+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ ±	+ +	+ +	+ +	+ +
		+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +

		7.1.16	28.1.	15.12.	26.1.	28.3.
Wi., Tabes	I	.	+	∓	—	+
Inf. 1916	II	dtl. R.	Opal	g.zt.R.	Opal	Opal
	III	$3\frac{1}{8}$	2	.	$1\frac{1}{2}$	1
	IV	80	33	4	8	1
	V	+ +	— —	— —	fehlt	∓ —
		+ +	+ +	+ ±	.	+ +
		+ +	+ +	+ +	.	+ +

		22.1.	4.6.	5.7.	26.7.	16.8.	6.9.	4.10.	29.11.	20.12.	28.2.17
Tru.,	I	+	++	+	blutig	∓	++	+++	+	++	±
Inf. 1905	II	.	zt. R.	Opal	.	g.zt.R.	dtl. R.	dtl. R.	Opal	Opal	Opal
	III	$3\frac{1}{2}$	2	$\frac{3}{4}$	.	$1\frac{1}{3}$	.	$3\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$	1	2
	IV	50	8	1	.	7	11	.	5	4	4
	V	+ +	+ +	∓ —	.	+ +	— —	∓ —	∓ —	— —	∓ —
		+ +	+ +	+ —	.	+ +	+ +	+ ±	+ ∓	+ —	+ +
		+ +	+ +	+ ∓	.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ —	+ +

		4.2.	25.2.	17.3.	14.4.	10.5.	31.5.	23.6.	18.8.	8.9., 1.10., 10.11., 6.12., 29.12.	31.1.	16.2.
Be.,	I	++	+	—	+	++	—	∓	+		—	—
Inf. 1906	II	Opal	dtl R.	0	Opal	zt. R.	zt. R.	0	Opal		Opal	0
	III	3	$3\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{3}{4}$	$1\frac{1}{8}$	$1\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1		2	$1\frac{2}{8}$
	IV	41	17	7	3	5	2	5	7		4	3
	V	+ +	— —	+ +	+ +	+ +	+ ∓	+ +	+ ∓	weitere Punktion	+ +	+ +
		+ +	— ∓	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +		+ +	+ +
		+ +	± ±	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +		+ +	+ +

Schwankungen beobachtet. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß das gemeinsame Agens dieser heterogenen Krankheiten in den Globulinen zu suchen ist. Unentschieden ist die Frage, ob eine quantitative oder qualitative Veränderung der Globuline vorliegt, die zu bestimmten Zeiten (Exanthem bei Scarlatina!) zur Komplementbindung führen. Kurze Zeit nach Abklingen der krankhaften Erscheinungen (z. B. bei Malaria von Meyerstein beobachtet) hört die „positive Schwankung" von selbst auf. Weitere Untersuchungen der Globuline werden hier wahrscheinlich noch Aufklärung über unspezifische Befunde bei der Wassermannschen Reaktion geben.

Nach Abschluß vorliegender Arbeit ist eine Arbeit Meinickes erschienen, die sich auch mit der Frage der Spezifität der Globulinfällungsreaktion befaßt. Er tritt der Bruckschen Auffassung entgegen, daß das Wesentliche der Wassermann-Rektion die Globuline seien. Nach Meinicke hängt der Ausfall der Wassermann-Reaktion von 2 Faktoren ab:

a) „der Bindung von für Lues charakteristischen Serumstoffen mit den Antigenlipoiden zu einem relativ festen Komplex. Das allein ist das Wesentliche der Reaktion";

b) „von Bedingungen, die den Ausfall der Reaktion zu modifizieren vermögen, aber nicht das Wesen der Reaktion selbst darstellen. Durch die Untersuchungen von Sachs und Altmann, Hirschfeld und Klinger und andere haben wir eine Reihe der Bedingungen kennen gelernt, die eine Wassermann-Reaktion nach der positiven Seite zu beeinflussen vermögen: Verwenden aktiver Sera, Säurezusatz, Verdünnen in Wasser, starkes Schütteln, Beimengung von Suspensionen, Chloroform etc., Trennung der Globuline und Albumine u. a. m. Durch alle diese Maßnahmen werden normale Sera im Sinne positiver Wassermann-Reaktion oder eintretender Eigenhemmung verändert. Es handelt sich dabei um Aenderungen in den quantitativen Beziehungen und im Dispersitätsgrad der Globuline und damit um Aenderungen in ihrer Fällbarkeit. Auf der Vermehrung und leichteren Fällbarkeit der Globuline beruhen wohl auch, wenigstens zum Teil, die unspezifischen Ergebnisse der Wassermann-Reaktion bei gewissen Fällen fieberhafter Erkrankungen. Aus dem gleichen Grunde sind auch die Reaktionen bei sekundärer Lues besonders stark, weil hier die durch die Bindung erzeugte positive Reaktion noch verstärkt wird durch den in diesem Krankheitsstadium fast regelmäßig vermehrten Globulingehalt und ihre erhöhte Fällbarkeit. So vermögen die Unterschiede in der Globulinfällbarkeit der Sera zwar den Ausfall der Wassermann-Reaktion zu modifizieren, sind aber nicht selbst das Wesen dieser Reaktion."

Meinickes Angaben, daß die positiven Wassermann-Reaktionen im Sekundärstadium besonders stark sind, deckt sich mit den von mir gefundenen Globulinwerten und drückt mit anderen Worten das aus, was ich mit „Wertigkeit" der Wassermann-Reaktion bezeichnet habe.

Ob eine so scharfe Trennung der Faktoren möglich ist, muß die Zukunft lehren[1]).

---

[1]) Nach Herzfeld und Klinger kommt den Globulinen die hauptsächliche Wirkung zu. „Die pathologische Veränderung des Blutes ist nicht eine qualitative in dem Sinne, daß chemisch neuartige Stoffe wie sie im normalen Blut auftreten, nicht vorkommen. Es handelt sich vielmehr bloß um eine Vermehrung derjenigen Eiweißteilchen, welche sich durch ihre niedrige Dispersität und eine geringe Löslichkeit ihrer Oberflächen auszeichnen und dabei fällenden Einflüssen gegenüber besonders empfindlich sind." Die Wassermann-Reaktion gehört nach ihrer Ansicht auch unter die Fällungsreaktionen, ist aber wegen ihrer chemisch viel komplizierteren Extrakte viel mehr „unspezifisch" als die anderen Reaktionen.

Daß die Globuline für den Ausfall unspezifischer Reaktionen von größter Wichtigkeit sind dürfte sicher stehen. Aber die Globuline schlechthin sind nicht in der Lage, eine auf nichtsyphilitischer Basis beruhende positive Wassermann-Reaktion zu geben, wie aus den Globulinauswertungen bei Eiterungen, Tuberkulose usw. hervorgeht. Es müssen bei unspezifischen Wassermann-Reaktionen noch Vorgänge im Spiel sein, die etwa der Mittagglutination der Bakterien zu vergleichen sind.

Die Klärung der Globulinwirkung in der Wassermann-Reaktion ist von großer Bedeutung, da sich hierdurch vielleicht neue Gesichtspunkte für die Beurteilung schwacher oder zweifelhafter Reaktionen in den Spätstadien ergeben.

Die Versuche, zweifelhafte Wassermannsche Reaktionen durch vermehrte Serummengen im Sinne der Hauptmannschen Auswertung des Liquors besser zur Darstellung zu bringen, stößt bekanntlich deshalb auf Schwierigkeiten, weil bei vermehrter Serummenge häufig unspezifische Hemmungen der Hämolyse vorkommen. Es müßte zunächst untersucht werden, ob die unspezifischen Hemmungen der Hämolyse bei vermehrter Serummenge mit hohen Globulinwerten einhergehen. Alsdann wäre festzustellen, ob in alten Luesfällen, die mit niedrigen Eiweißwerten einhergehen, deutlich positive Wassermann-Reaktion mit vermehrter Serummenge zu erzielen sind.

Die Verhältnisse im Liquor cerebrospinalis liegen analog. Man erhält häufig mit der einfachen Serummenge noch negative Wassermann-Reaktion während größere Mengen positive Resultate ergaben, trotzdem die Eiweiß- bezw. Globulinwerte sehr gering sind.

Es würde also in alten zweifelhaften Luesfällen eine positive Wassermann-Reaktion mit größerer Serummenge für Lues sprechen, wenn mittels der Bruckschen, Klausnerschen oder einer anderen Fällungsreaktion nachgewiesen ist, daß die Globulinwerte nicht vermehrt sind.

Auf gleiche Weise läßt sich vielleicht auch in den Frühfällen die Wassermann-Reaktion eher zur Darstellung bringen. Die oben wiedergegebenen Werte zeigen, wie die Reaktion vom negativen über den zweifelhaften zum stark positiven Befund ansteigt. Vielleicht kann man auch hier positive Reaktionen erzielen und so die Aufmerksamkeit auf eine wichtige Frühdiagnose lenken, was ja für die moderne Therapie von allergrößter Wichtigkeit ist. Allerdings liegen hier die Globulinverhältnisse etwas komplizierter, da stets mit einer Vermehrung zu rechnen ist, wie oben gezeigt wurde, wenngleich sie auch bei 0,3 HNO_3 später in die Erscheinung tritt, als die positive Wassermann-Reaktion. Ein weiterer Faktor ist noch zu berücksichtigen, nämlich die Ausdehnung des primären Herdes. Mehrfache Primäraffekte bei dem selben Kranken geben, wie ich an 3 einwandfreien Fällen (2mal je 2, 1mal 5 Primäraffekte) beobachten konnte, schneller eine positive Reaktion, als 1 Primäraffekt. Auch schwindet unter derartigen Verhältnissen die positive Wassermann-Reaktion langsamer unter der Behandlung. Wie weit die Globuline hier einwirken, konnte ich nicht untersuchen.

Ich sehe vorläufig davon ab, ob sich auf diesem Wege eine Methode für die Praxis herleiten läßt. Immerhin werden derartige Versuche die Rolle der einzelnen Faktoren klären können und so dazu beitragen, die in der Praxis unangenehmen zweifelhaften Reaktionen besser zu beurteilen.

Abgeschlossen 21. Nov. 1917.

Literatur.

1) Auszterveil u. Kallós, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 11.
2) Bach, Dermat. Zeitschr. 1917. No. 4.
3) Better u. Kohnheim, Derm. Centralbl. 1917. No. 7.
4) Bruck, München. med. Wochenschr. 1917. No. 1.
5) ders., Ibid. 1917. No. 35 u. 36.
6) Burdach, Dermat. Zeitschr. 1917. No. 4.
7) Funccius, Berlin. klin. Wochenschr. 1917. No. 17.
8) Gärtner, Ibid. 1917. No. 25.
9) Hauptmann, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 7.
10) Herzfeld u. Klinger, München. med. Wochenschr. 1917. No. 46.
11) Jacobsthal, Dermat. Zeitschr. 1917. No. 17.
12) Kämmerer, München. med. Wochenschr. 1917. No. 8.
13) Marmann, Ibid. 1917. No. 46.
14) Meinicke, Berlin. klin. Wochenschr. 1917. No. 25.
15) ders. München. med. Wochenschr. 1917. No. 40.
16) Müller, R., Ibid., 1917. No. 9.
17) Nathan, Berlin. klin. Wochenschr. 1917.
18) Pöhlmann, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 12.
19) Schindler, Ibid. 1917. No. 15.
20) Schmitz, München. med. Wochenschr. 1917. No. 7.
21) Stümpke, Berlin. klin. Wochenschr. 1917. No. 25.
22) Schürmann u. Modde, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 79 Orig. 1917. H. 6.
23) Weichbrodt, München. med. Wochenschr. 1917. No. 8. (G. C.)

Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens.

[Aus der serologischen Abteilung (Prof. Dr. R. Otto) des Königlichen Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin N. 39 (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Neufeld).]

Von Prof. Dr. **R. Otto** und Stabsarzt Dr. **Dietrich.**

Mit 4 Tabellen und 34 Kurven im Text.

Die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen sind gewissermaßen nur Gelegenheitsbefunde, welche bei Passageversuchen erhoben sind, die dazu dienen sollten, um für ätiologische Fleckfieberuntersuchungen stets Untersuchungsmaterial im Laboratorium zur Verfügung zu haben. Wenngleich unsere Versuchsergebnisse nur zum Teil neue Beobachtungen darstellen und in vielen Punkten lediglich bereits vorliegende Angaben bestätigen und ergänzen, so sollen sie hier doch kurz mitgeteilt werden.

Schon aus den Untersuchungen von Nicolle, Conseil und Conor (1), von Gavino und Girard (2), sowie aus denen von Anderson und Goldberger (3) ging hervor, daß das Meerschweinchen für die Infektion mit dem Fleckfiebervirus empfänglich ist und daß es gelingt, das Virus von Tier zu Tier fortzuzüchten. Auch eigene Versuche (4) hatten uns bereits gezeigt, daß die Fleckfieberinfektion vom Menschen durch die intraperitoneale Injektion von Krankenblut auf das Meerschweinchen übertragbar ist. Ferner haben noch eine Reihe anderer Autoren über die gelungene Uebertragung des Fleckfiebervirus auf Meerschweinchen berichtet [v. Prowazek (5), Rocha-Lima (6), Loewy (7), Toepfer (8), Nöller (9), Paltauf (10) u. a.]. Die neuesten französischen Arbeiten auf diesem Gebiet konnten wir nicht eingehender berücksichtigen, da sie uns nicht im Original vorlagen[1]).

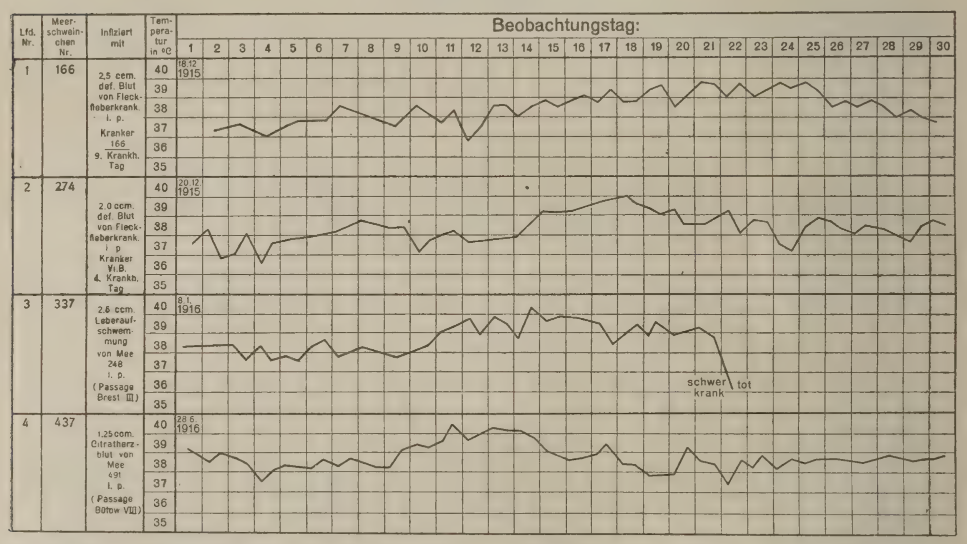
1) Zusatz bei der Korrektur: Die Drucklegung der Arbeit hat sich aus äußeren Gründen sehr verzögert. Inzwischen ist auch von Ritz (Deutsch. med. Wochen-

Bezüglich der Herkunft unseres Ausgangsmaterials ist zu bemerken, daß dasselbe aus verschiedenen Quellen (Fleckfiebererkrankungen in Deutschland und Polen), hauptsächlich aber von einer Fleckfieberepidemie in Brest-Litowsk stammte; ferner hatte Herr Dr. H. da Rocha-Lima (Hamburg) die Liebenswürdigkeit, uns einen von ihm schon längere Zeit in Hamburg von Tier zu Tier gezüchteten Virusstamm zu überlassen.

Der Verlauf der Infektion beim Meerschweinchen ist nach unseren Untersuchungen folgender:

Wenn man Meerschweinchen mit dem defibrinierten Blute eines fleckfieberkranken Menschen (oder Meerschweinchens) intraperitoneal infiziert, so tritt bei Verwendung genügender Blutmengen nach etwa 8 bis 14 Tagen, bei erster Ueberimpfung vom Menschen manchmal auch noch später, eine Steigerung der Temperatur um 1—2° C ein, die, in einzelnen Fällen von Remissionen unterbrochen, mehrere (6—10) Tage fortbestehen bleibt, um dann in wenigen Tagen — oft ähnlich wie

Kurventabelle I.



bei der Fieberkurve des Menschen — lytisch zu sinken (siehe Kurven lfde No. 1—4). Nicht selten erfolgt vor dem endgültigen Abfall zur Norm ein höherer kurzer Fieberanstieg. Ob auch die im späteren Verlauf häufiger noch zu beobachtenden Fieberzacken Erscheinungen der Fleckfieberinfektion sind, ist uns zweifelhaft. In der Regel handelt es sich wohl um Erscheinungen einer Sekundärinfektion. Die Tiere machen während des Fiebers einen kranken Eindruck, doch sind die Krankheitserscheinungen meist leicht. Manchmal treten geringe Darmerscheinungen (Durchfälle) ein; in der Regel fallen die Tiere nur durch eine allgemeine Mattigkeit auf, die mit einer meist deutlichen Abmagerung und mit Gewichtsverlust einhergeht. Das gleiche geschieht allerdings manchmal auch bei Kontrolltieren, die mit dem Blut nichtfleck-

schrift 1918. No. 21), von Landsteiner und Hausmann (Med. Klin. 1918. No. 21), von Werner u. Leoneanu (München. med. Wochenschr. 1918. No. 22), sowie kürzlich von Doerr u. Pick (Wien. klin. Wochenschr. 1918. No. 30) über die gelungene Infektion von Meerschweinchen berichtet worden.

fieberkranker Menschen behandelt werden; diese Kontrollen erholen sich aber sehr bald (in wenigen Tagen), während die mit Fleckfieberblut infizierten Tiere längere Zeit (oft noch nach der Entfieberung) gebrauchen, um ihr Gewicht wiederzuerlangen. In einem vereinzelten Falle konnten wir bei dem infizierten Tiere eine lähmungsartige Schwäche der Hinterhand beobachten.

Infolge dieses im großen und ganzen wenig prägnanten Krankheitsbildes ist man bei der Beurteilung der Frage, ob eine wirkliche Infektion gelungen ist, in erster Linie auf die Temperaturkurve angewiesen. Aber auch diese ist weder beweisend noch immer charakteristisch; abgesehen davon kommen anscheinend auch Fälle vor, wo die Infektion tatsächlich angeht, ohne daß eine stärkere Fiebersteigerung eintritt. Derartige Beobachtungen sind schon von Nicolle und seinen Mitarbeitern gemacht worden. Ist also das Eintreten des Fiebers nicht unbedingt erforderlich, so kann andererseits noch die Temperaturkurve in ihrem Verlauf schon durch kleine Eingriffe stark beeinflußt werden. So pflegt bei den gegen äußere Einflüsse sehr empfindlichen Meerschweinchen z. B. schon durch das Rasieren der Tiere zum Zwecke des Ansetzens von Läusen und durch ähnliche Eingriffe die Temperatur verändert zu werden. Es ist daher notwendig, die Meerschweinchen möglichst sorgfältig zu warten und Manipulationen, wie das erwähnte Rasieren, an den Tieren erst nach der üblichen (2mal täglichen) Temperaturmessung vorzunehmen, wenn man störende Schwankungen der Kurven vermeiden will. Auch nicht alle bei Meerschweinchen nach der Injektion von Blut auftretenden Temperatursteigerungen lassen sich ohne weiteres auf ein Angehen der Infektion beziehen. Sie können lediglich Folgen der Injektion des Blutes sein oder beruhen auf einer bakteriellen Mischinfektion. Diese letzteren kommen infolge des langsamen Verlaufs der Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen leider häufig zustande und wirken außerordentlich störend. Auch ohne (kulturell nachweisbare) Mischinfektion sahen wir öfters Fiebersteigerungen, ähnlich denen wie nach der Fleckfieberinfektion, z. B. nach der Injektion von bestimmten Organaufschwemmungen (Nebennieren). Man muß daher mit der Beurteilung der Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens allein auf Grund der Fieberkurve vorsichtig sein.

Dagegen wird die gelungene Infektion durch die spätere „Immunitätsprüfung“ und durch die „Passage“ von Meerschweinchen zu Meerschweinchen bewiesen. Letztere gelingt mit ziemlicher Regelmäßigkeit, wenn man im Beginn des Fieberstadiums (1.—3. Tag) Blut oder Organaufschwemmungen von dem kranken Tiere auf gesunde überträgt. Wenn weiterhin von „positiven“ Befunden die Rede ist, ist in der Regel (bei nicht eingegangenen Tieren) der Passageversuch gemacht worden und positiv ausgefallen[1]). Bezüglich des Blutes als Infektionsmaterial, der Dosis und der Art der Uebertragung möchten wir folgendes bemerken:

Das Blut muß nach unseren Erfahrungen defibriniert oder wenigstens seine Gerinnung durch Citratzusatz verhindert werden, wenn man mit einer sicheren Infektion rechnen will. Dann gelingt sie sowohl bei intraperitonealer als auch bei intravenöser (intrakardialer) Injektion. In letzterem Falle kann man mit kleineren Dosen infektiösen Blutes auskommen

1) Auf die Anstellung der „Immunitätsprüfung“ haben wir aus den später erörterten Gründen meistens verzichtet, zumal es uns bei den vorliegenden Versuchen auf Passagematerial ankam.

(0,5 ccm und weniger). Bei intraperitonealer Infektion empfiehlt es sich, mindestens 1 ccm zu injizieren. Organaufschwemmungen von Leber, Gehirn und Lunge erwiesen sich als infektiös. Ueber die Möglichkeit der Verimpfung durch Niere und Nebenniere liegen uns nur wenige Beobachtungen vor. Bei der Nierenverimpfung (4,0 ccm einer Aufschwemmung 1 : 20) fiel ein Versuch positiv aus, der zweite mußte als zweifelhaft angesehen werden. Auch die Nebennierenverimpfungen ergaben typische Fieberkurven. Allerdings können wir gerade diese Uebertragungsweise auf Grund unserer eigenen Versuche noch nicht als sicher bewiesen ansehen, weil wir über keine „Passagen“ verfügen und weil — wie gesagt — schon nach der Verimpfung normaler Nebennierenaufschwemmungen Fieberreaktionen entstehen, nach großen Dosen — selbst bei Verwendung artgleicher Nebennierenaufschwemmungen — sogar Todesfälle eintreten. Aus den Arbeiten der französischen Autoren (17) ergibt sich indessen, daß sich diese bei den Verimpfungen von Tier zu Tier mit Vorliebe der Nebennierenaufschwemmung bedient haben. (Wir selbst haben in den Nebennieren an Fleckfieber eingegangener Meerschweinchen auch die von uns für Fleckfieber als charakteristisch angesehenen pathologisch-anatomischen Veränderungen gefunden, ein Befund, der es sehr wahrscheinlich macht, daß auch die Nebennieren das Virus enthalten.)

Die Beurteilung der Frage, ob die Galle und der Harn infektiös sind, ist auf Grund unserer Versuche ebenfalls nicht möglich; wohl reagierten die Tiere manchmal auf die Verimpfung von Galle und Harn mit fleckfieberverdächtigen Fieberreaktionen, doch fehlen uns auch in diesen Fällen die Kontrollen durch weitere „Passagen“ oder „Immunitätsprüfung“ und mangels eingegangener Tiere auch beweisende mikroskopische Organbefunde. Kollert und Finger (19) geben an, daß es ihnen gelungen ist, mit dem Urin von Fleckfieberkranken Meerschweinchen zu infizieren und an ihnen die typischen Fleckfieberveränderungen hervorzurufen.

Bezüglich des Sitzes des Virus im Blut möchten wir bemerken, daß die Infektion nicht allein mit defibriniertem Vollblut, sondern auch mit Blutserum und mit gewaschenen Blutkörperchen möglich ist. Versuche in letzterer Hinsicht sind bereits von Anderson und Goldberger (l. c.) und später auch v. Prowazek (l. c.) mit positivem Erfolge angestellt worden. Wir selbst haben die Versuche 5mal angestellt. Ueber die Ergebnisse der einzelnen Versuche gibt die Uebersichtstabelle A Aufschluß.

Uebersichtstabelle A.
Infektion von Meerschweinchen mit gewaschenen Blutkörperchen.
(Kontrollen:[1]) defibriniertes Vollblut.)

A. Ueberimpfung vom Menschen. (Kranker G., klinisch Fleckfieber!)

		Bemerkungen:
I. Meerschw. 275	infiziert mit 0,75 ccm gewaschenen Blutkörperchen Erfolg: + (schw. Reaktion)	Das Blut ist am 4. Krankheitstage entnommen
Kontrolle 274	infiziert mit 2,0 ccm defibriniertem Blut Erfolg: +	
II. Meerschw. 242	infiziert mit 1,0 ccm gewaschenen Blutkörperchen Erfolg: +	Das Blut stammt von demselben Kranken wie bei I. Entnahme am 6. Krankheitstage
„ 243	infiziert mit 1,0 ccm gewaschenen Blutkörperchen Erfolg: +	
(Kranker X, Fleckfieber-Verdacht)[1]).		
III. Meerschw. 338	infiziert mit 2,0 ccm gewaschenen Blutkörperchen Erfolg: —	Das Blut stammt von einem Kranken mit Fleckfieberverdacht, der sich aber später nicht bestätigt hat. (Blutentnahme am 4. Krankheitstage.)

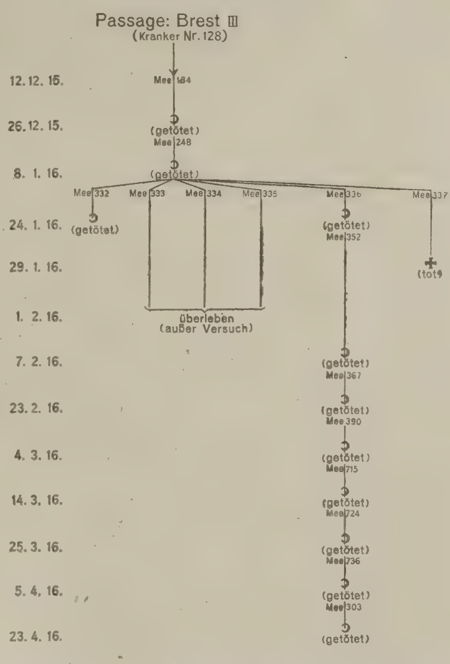
1) Siehe auch Kurven lfde. No. 17—19. In diesen Fällen erfolgte die Blutentnahme bei Rekonvaleszenten bzw. später nicht bestätigten Verdachtsfällen (Tier 338).

B. Ueberimpfung vom Meerschweinchen (mit Fleckfiebervirus infizierte Tiere).

Tier	Infektion	Erfolg	Herkunft
IV. Meerschw. 331	infiziert mit 1,0 ccm gewaschenen Blutkörperchen	Erfolg: +	Das Blut stammt von Meerschweinchen 242 (2. Fiebertag)
Kontrolle 330	infiziert mit 1,5 ccm defibriniertem Blut	Erfolg: +	dgl.
V. Meerschw. 173	infiziert mit 1,0 ccm gewaschenen Blutkörperchen	Erfolg: +	Blut von Meerschweinchen Hbg. U. (2. Fiebertag)
Kontrolle 151	infiziert mit 2,0 ccm defibriniertem Blut	Erfolg: +	dgl.
„ 161	infiziert mit 2,0 ccm defibriniertem Blut	Erfolg: +	dgl.

Aus diesen Versuchen geht in Bestätigung der Versuche von Anderson und Goldberger, sowie von v. Prowazek hervor, daß die (1mal gewaschenen) vom Serum befreiten Blutkörperchen infektiös sind. Eine Trennung der roten und weißen Blutkörperchen haben wir nicht versucht.

Uebersichtstabelle B.



Wie verschiedenartig — trotz eines gewissen gemeinsamen Typs — die einzelnen Fleckfieberkurven beim Meerschweinchen verlaufen können, möchten wir an den folgenden Kurven zeigen, welche sämtlich aus einer Passage stammen (Brest III). Daß es sich in diesem Falle tatsächlich um Fleckfieberinfektionen gehandelt hat, schließen wir aus dem Umstande, daß uns einerseits noch bei dem letzten Tiere dieser Serie (Meerschweinchen 303^{II}) der Nachweis bestimmter pathologisch-anatomischer Veränderungen in den Organen, speziell im Gehirn, gelungen ist, die wir für Fleckfieber als charakteristisch ansehen, wie dies später erörtert werden soll, während andererseits bakterielle Mischinfektionen in dieser Passagereihe nicht nachgewiesen werden konnten.

Die Passage Brest III (Kurven lfde No. 5—14) beginnt mit einem Tier (Meerschw. 184), welches durch Verimpfung von 1,5 ccm defibrinierten Blutes von dem Kranken 128 (3. Krankheitstag, Temperatur 39,8° C) von Herrn Dr. Munk in Brest-Litowsk am 12. Dez. 1915 infiziert war. Das Tier kam am 20. Dez. 1915 abends in Berlin an, Temperatursteigerung bestand noch nicht. Ab 23. Dez. 1915 [12. Beobachtungstag[1])] stieg die Temperatur von 36,5 auf 38,5° C. An den nächsten Tagen betrug die Höchsttemperatur 38,8°. Am 25. Dez. war das Tier deutlich krank. Am 26. Dez. 1915 machte es einen schwerkranken Eindruck; die Temperatur fiel gleichzeitig auf 33,8° ab. Das Meerschweinchen wurde getötet; der Sektionsbefund bot außer einer leichten Rötung der Nebennieren, die wir bei gelungenen Fleckfieberinfektionen mehrfach gefunden haben, nichts Besonderes. Mit 1,5 ccm Citratherzblut dieses Tieres wurde Meerschweinchen 248 intraperitoneal infiziert. Dieses letztere Tier erkrankte am 12. Beobachtungs-

1) Wir bezeichnen den Tag der Infektion als 1. Beobachtungstag. Stirbt ein Tier am 12. Beobachtungstage, so ist es also nach 11 Tagen eingegangen; Bezeichnung: † 11.

tage mit 39,6, nachdem es vorher am 9. Tage einen Temperaturabfall bis auf 34,3 erlitten hatte. Es wurde am 13. Tage nach der Infektion (am 3. Fiebertage) getötet. Sektionsbefund ohne Besonderheiten [o. B.[1])]. Von diesem Tiere wurden 6 weitere Meerschweinchen intraperitoneal infiziert und zwar:

Meerschw. 332 mit 0,5 ccm Citratherzblut,
„ 333 „ 1,0 „ „
„ 334 „ 5,0 „ einer Milzaufschwemmung (in Kochsalzlösung),
„ 335 „ 3,0 „ „ Gehirnaufschwemmung,
„ 336 „ 5,0 „ „ Lungenaufschwemmung (und versehentlich außerdem mit 4,5 ccm einer Nierenaufschwemmung),
„ 337 „ 2,5 „ „ Leberaufschwemmung.

Die Organaufschwemmungen wurden in der Weise hergestellt, daß 1 g Organ in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerquetscht wurde. 1,0 ccm Aufschwemmung = 0,05 g Organ. Vor der Injektion Filtration durch Gaze.

Bei allen mit Organaufschwemmungen geimpften Tiere gingen die Infektionen prompt an (s. Kurven No. 3 und 7).
Das mit Leberaufschwemmung infizierte Tier ging nach 21 Tagen ein. Von den mit Herzblut infizierten Tieren zeigte nur das eine Fiebererscheinungen, und zwar gerade das, welches die kleinere Dosis bekommen hatte.

Zu den einzelnen Kurven der genannten Tiere ist noch folgendes zu bemerken:

Bei Tier 332 stellte sich eine Temperatursteigerung am 12. Beobachtungstage ein; sie erreichte am 14. Tage 40,1° C, am 15. Tage 40,3° C.

Bei Tier 333 bestand nur eine fragliche Fieberkurve vom 12.—19. Beobachtungstage.

Beim Tier 334 (Milz) erfolgte der Fieberanstieg am 11. Tage nach der Infektion; die Dauer des Fiebers betrug (mit Remissionen) 9 Tage.

Beim Tier 335 (Gehirn) ist die Temperaturkurve insofern unregelmäßig, als eine vorübergehende Temperaturerhöhung auf 39,6 schon am 3. und 5. Tage nach der Infektion auftrat. Die eigentliche Fieberkurve setzte am 11. Tage nach der Infektion ein. Auffallend an dieser Kurve sind die außerordentlich starken Remissionen während des 8-tägigen Fiebers.

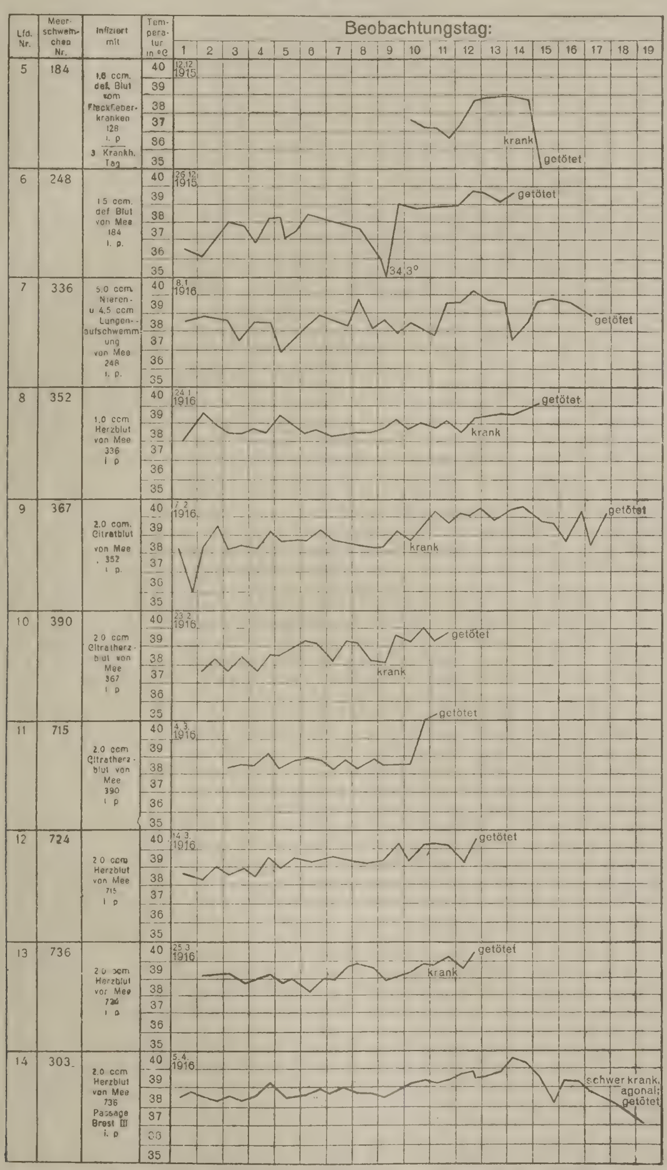
Das Tier 336 (Niere und Lunge) zeigte am 7. Tage nach der Infektion eine vorübergehende Temperatursteigerung auf 39,7; das eigentliche Fieberstadium begann am 11. Beobachtungstage. Am gleichen Tage begann auch das Fieber bei dem mit einer Leberemulsion behandelten Tier 337, welches am 12. Fiebertage unter Temperatursturz zum Exitus kam.

Von dem Meerschweinchen 336 sind weitere Ueberimpfungen gemacht worden und zwar stammt von ihm folgende Passagereihe: Meerschweinchen 352 mit 1,0 ccm Herzblut infiziert, erkrankt am 11. Tage nach der Infektion; von diesem wurden am 4. Krankheitstage 2,0 ccm Citratherzblut auf Meerschweinchen 367 überimpft, das am 10. Tage nach der Infektion erkrankte. — Von letzterem Meerschweinchen ist am 8. Krankheitstage Meerschweinchen 390 mit 2,0 ccm Citratherzblut infiziert worden; es erkrankte am 8. Tage nach der Infektion. Das Meerschweinchen 390 wurde am 3. Fiebertage (10 Tage nach der Infektion) getötet. 2,0 ccm Citratherzblut von diesem Tier wurden auf Meerschweinchen 715 verimpft; darauf Erkrankung dieses Tieres mit Fieberanstieg auf 40° C am 9. Tage nach der Infektion. Am 2. Fiebertage wurde Meerschweinchen 715 getötet und mit 2,0 ccm Herzblut Meerschweinchen 724 infiziert; dieses erkrankte am 8. Tage nach der Infektion mit 40,3° C. Es wurde am 4. Fiebertage getötet und 2,0 ccm Herzblut auf Meerschweinchen 736 überimpft, das nach einer vorübergehenden Temperatursteigerung am 6. und 7. Tage am 10. Tage nach der Infektion mit 40,3° C erkrankte. Am 2. Fiebertage wurde das Tier entblutet. Befund: o. B. Mit 2,0 ccm seines Blutes wird Meerschweinchen 303 infiziert. Dieses Tier stammte aus der Passagereihe Brest I und war damals (mit negativem Erfolge!) mit Herzblut des Tieres 240 infiziert worden; (keine Temperatursteigerung, keine Abmagerung). Die Infektion — in diesem Falle 10. Passage des Virus durch das Meerschweinchen — ging jetzt nach der erneuten Impfung glatt an, mit einer am 9. Tage nach der Infektion beginnenden Temperatursteigerung, die am 14. Beobachtungstage 40,5° C erreichte. Am 18. Tage nach der Infektion wird das Tier morgens schwer krank aufgefunden und getötet. Befund: o. B. Gehirn mikroskopisch: positiv. (Dieser Befund spricht zugleich dafür, daß bei der ersten Uebertragung (Passageversuch Brest I) das Virus nicht angegangen war; denn in diesem Fall wäre Immunität zu erwarten gewesen, eine Erscheinung, auf die wir später zurückkommen werden.)

1) o. B. = ohne makroskopisch sichtbare grobe Veränderungen.

Im Gegensatz zur Infektion mit dem Blut bzw. den Blutkörperchen fleckfieberkranker Menschen oder Tiere erfolgt nach der Injektion normalen Menschen- oder Meerschweinchenbluts kein ähnlicher Verlauf der Temperatur beim Meerschweinchen, vorausgesetzt

Kurventabelle II.

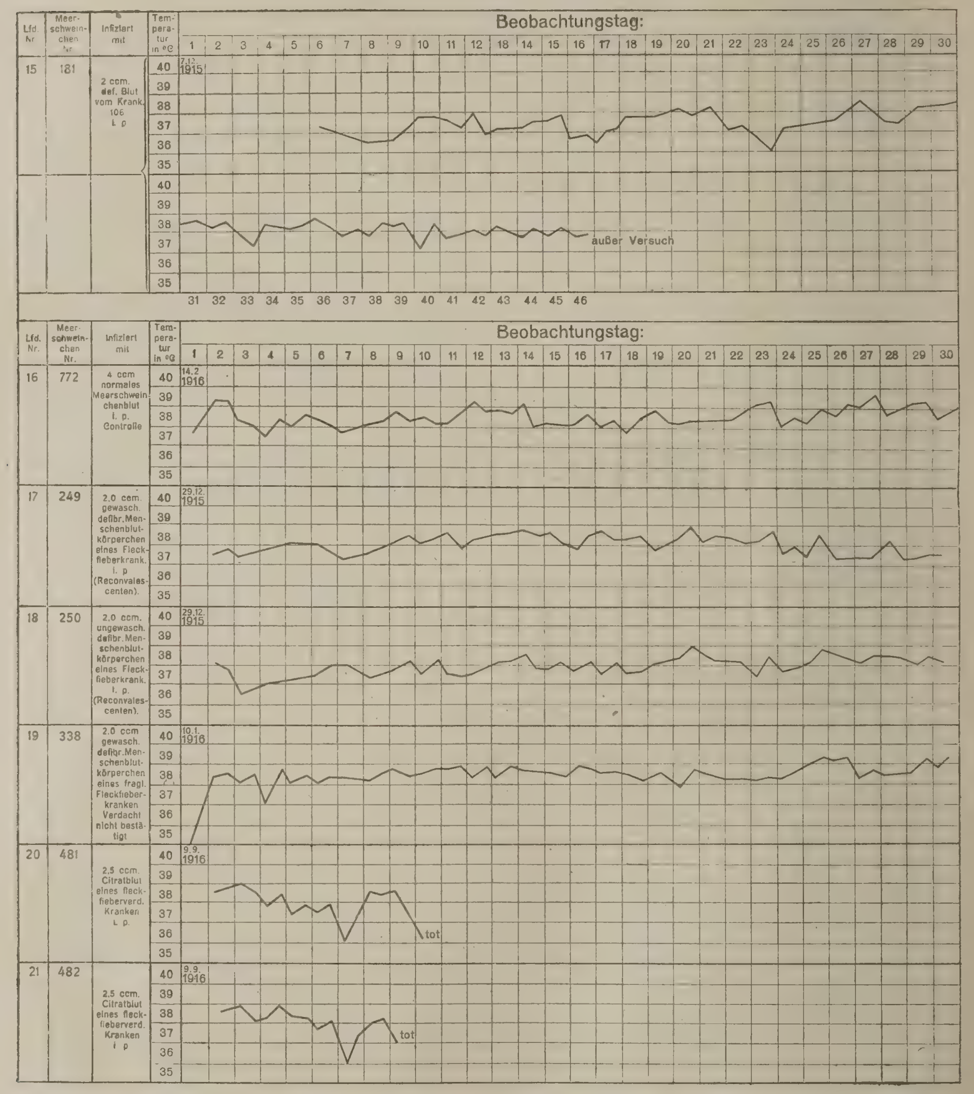


natürlich, daß die Uebertragung des Blutes steril geschieht (vgl. Kurven No. 16—19). Ebenso wie normales Blut verhalten sich die Blutsera mancher bakterieller Infektionskrankheiten, z. B. das von Bauchtyphuskranken [Kurve 15[1])]. Man kann aus diesem Grunde gelegentlich den Tier-

1) Dagegen sahen wir z. B. nach der Injektion von Scharlach-Krankenblut nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen Temperatursteigerungen, die in gewisser Höhe mehrere Tage anhielten.

versuch zu diagnostischen Zwecken benutzen, wie dies weiterhin an einigen Beispielen gezeigt werden soll. Dafür, daß die nach der Injektion von Fleckfieberkrankenblut eintretende Krankheit und Temperatursteigerung bei den Meerschweinchen tatsächlich auf einer Infektion beruht, spricht nicht allein der Umstand, daß — wie wir gesehen haben — es gelingt,

Kurventabelle III.



die Krankheit von Tier zu Tier zu übertragen, sondern auch die Tatsache, daß es nicht gelingt, die gleichen Krankheitserscheinungen bei den Tieren zu erzeugen, sobald zur Injektion bei den Tieren Rekonvaleszentenblut verwandt wird.

Als Beispiel hierfür mögen die Kurven der Tiere 249 und 250 (Kurven 17 u. 18) dienen. In diesen Fällen handelt es sich um 2 Meerschweinchen, welche mit Blut von demselben Kranken infiziert wurden,

wie früher Tier No. 274 (Kurve 2) und die der Serie Virchow BII[1]. Der Kranke war aber inzwischen entfiebert. Bei keinem der Tiere erfolgte eine Infektion.

Von den mit Fleckfiebervirus infizierten Tieren erliegt — wie aus den angeführten Beispielen hervorgeht — nur ein Teil der Infektion. Nicht jeder Exitus bedeutet natürlich eine gelungene Fleckfieberübertragung. Mehrfach beobachtet man Todesfälle, die wir, wie dies später erörtert werden wird, auf eine Vergiftung mit dem artfremden Eiweiß, vielleicht auch mit Fleckfiebergift, aber nicht auf eine gelungene Fleckfieberinfektion zurückführen möchten.

Der Exitus der Tiere infolge der Fleckfieberinfektion tritt in der Regel zwischen dem 12. bis zum 18. Krankheitstage ein. Bei der Obduktion dieser Tiere findet man makroskopisch außer einer leichten Schwellung der Lymphdrüsen in der Achsel- und Leistengegend, einer gelegentlichen geringen Schwellung und Rötung der Nebennieren und einer meist deutlichen Abmagerung, sowie kleinsten hämorrhagischen Infarkten in der Lunge, Leber und in den Nieren keine sichtbaren Veränderungen. Nur die Muskulatur erscheint oft trocken und etwas brüchig. Besonders hervorheben möchten wir, daß man bei der reinen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens meist keine deutliche Milzschwellung findet. Die von Loewy (7) beschriebenen, bei einem Teil seiner Tiere beobachteten makroskopisch sichtbaren Flecken auf der Innenseite der Haut haben wir nicht beobachtet.

Mikroskopisch findet man in den verschiedenen Organen Andeutungen von kleinen perivaskulären Infiltrationen, die den von Fraenkel (11) beim Menschen beschriebenen Gefäßveränderungen oft ähnlich aussehen[2]. In den Organen sieht man ferner zwischen den Organzellen oft massenhaft freiliegende Erythrocyten, eine Erscheinung, die auch bei Fleckfieberorganen von menschlichen Leichen beobachtet ist [vgl. R. Otto (12)]. Sehr charakteristisch sind kleine Infiltrationsherde in verschiedenen Organen, z. B. in den Nebennieren und im Gehirn, wo man sie am Boden des 4. Ventrikels und im Ammonshorn, gelegentlich auch in der Großhirnrinde manchmal sehr zahlreich findet; dagegen wurden sie von uns bisher niemals im Kleinhirn festgestellt. Allerdings gelingt der Nachweis dieser Herde in manchen Fällen erst nach Durchmusterung mehrerer Schnitte. Auch treten die Herde zahlreicher erst auf, wenn die Krankheit bis zu einem gewissen Stadium vorgeschritten ist. Wir sahen sie häufiger bei den ad exitum gekommenen Tieren, selten bei Meerschweinchen, die während des Fiebers getötet wurden.

Diese „encephalitischen“ Herde erinnern einerseits an die von Babes (13) beschriebenen Wutknötchen, andererseits an die von Benda (14) und Ceelen (15) im Gehirn beim Menschen beobachteten pathologisch-anatomischen Veränderungen. Nach den Untersuchungen von Prof. Pick, der so liebenswürdig war, unsere Präparate durchzusehen, unterscheiden sie sich von diesen aber darin, daß bei den Meerschweinchen deutliche Schädigungen der Gefäßintima fehlten, während sich bei ihnen regelmäßig eine diffuse — bald leichtere, bald schwerere — Leptomeningitis nachweisen ließ. Die Herde finden sich — wie sich aus Serienschnitten ergab — meist in der Nähe der feinsten Arterien-

1) Die Wiedergabe aller Kurven war aus redaktionellen Gründen nicht möglich.
2) Vgl. auch Bauer, München. med. Wochenschr. 1916.

äste, gelegentlich sitzen sie pilzförmig an einer Stelle der Gefäßwand an oder umschließen ringförmig die Gefäße. Manchmal sieht man die Herde weiter entfernt von Gefäßästchen, scheinbar ohne unmittelbaren Zusammenhang mit diesen. Histologisch scheint es sich bei der Zellvermehrung teils um eine Wucherung von Gliazellen zu handeln, teils treten aber neben Lymphozyten und polynukleären Leukocyten reichliche Plasmazellen auf. Inwieweit es schließlich zum Zerfall des Gewebes und damit neben den Infiltrationsherden auch zu Zerfallsherden kommt, ähnlich wie sie v. Prowazek (5) schon im Gehirn der an Typhus exanthematicus verstorbenen Personen und bei infizierten Rhesusaffen beobachtet hat, muß nach unseren Beobachtungen noch offen bleiben.

Bei dem makroskopisch so geringfügigen Sektionsbefunde dürften die von uns beim Meerschweinchen beschriebenen mikroskopischen, pathologisch-anatomischen Veränderungen für die Beurteilung der Fleckfieberinfektion bei diesen Tieren von Bedeutung sein.

Betrachtet man nun noch besonders für sich die Resultate der Abimpfungen vom fleckfieberkranken Menschen auf das Meerschweinchen, so ergibt sich aus unseren Versuchen, daß während der Krankheit das Blut des Menschen in allen Stadien infektiös (und in größeren Dosen auch wohl toxisch) ist. Es gelang uns, vom 1. bis zum letzten Fiebertage die Infektion auf Meerschweinchen zu übertragen. Bei der auch schon von anderen Autoren beobachteten individuellen Verschiedenheit der Tiere für die Fleckfieberinfektion spricht der negative Ausfall eines Infektionsversuches beim Meerschweinchen natürlich nicht dagegen, daß bei dem betreffenden Menschen doch eine Fleckfieberinfektion vorgelegen hat. Dagegen kann die gelungene Infektion eines Meerschweinchens unter Umständen diagnostisch verwertbar werden.

Als Beispiel dafür, daß sich also in gewissem Sinne der Meerschweinchenversuch auch zu diagnostischen Zwecken verwerten läßt, können die folgenden 17 Ueberimpfungen angeführt werden, welche in Brest-Litowsk vorgenommen sind[1]). Unter diesen 17 Versuchen (s. Uebersichts-Tabelle C) fiel die Infektion nach unserer Beurteilung 8mal positiv und 9mal negativ bzw. zweifelhaft aus (s. nachstehende Tabelle). Als positiver Erfolg ist bei diesen Versuchen, da nicht in Fällen Passagen möglich waren, einerseits das Auftreten des geschilderten Fieberverlaufes, andererseits das Eintreten des Todes nach einer gewissen Reihe von Tagen angesehen, wenn die Tiere zugleich auch ohne erhebliches Fieber abgemagert waren und sich bei der Sektion nur die geschilderten geringfügigen, aber keine gröberen pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigten[2]).

Die klinische Diagnose lautete unter den 9 negativen bezw. zweifelhaften Fällen, so weit sich aus den Tabellen von Munk (16) entnehmen läßt, 2mal auf Typhus abdominalis (Fall 106 und 164), während in einem 3. Falle (149) der Verdacht auf Typhus abdominalis bestand. Von den übrigen 6 negativen Uebertragungsversuchen entfallen 5 Entnahmen auf Tage, an denen die Kranken bereits ent-

---

1) Herr Dr. Munk hatte die Liebenswürdigkeit, einen großen Teil der Tiere zu infizieren.

2) Ob überall eine Infektion oder bei einzelnen Tieren nur eine toxische Wirkung (?) des Krankenserums vorlag, vermögen wir nicht zu entscheiden, da Passagen und Immunitätsprüfungen fehlen.

Uebersichts-Tabelle C.

Abimpfungen von kranken Menschen
(zugleich Beitrag für die Infektionsfähigkeit des Blutes der Fleckfieberkranken an den verschiedensten Krankheitstagen).

Lfde. No.	Bezeichnung des Kranken	Ausfall des Tierversuchs. Tag der Erkrankung, an dem Blut entnommen: 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	Temperatur z. Zt. der Blutentnahme	Klinische Diagnose
1	No. 94	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	37,2° C	Exanthemat.
2	„ 101	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38,5 „	„
3	„ 102	+[1])	.	+[1])	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	38,1 „	„
4	„ 106	.	.	.	.	.	.	—	—[1])	.	.	.	.	.	.	.	.	39,3 „	Typhus abd.
5	„ 112	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	—?	.	.	.	35 „	Exanthem (Rekonv.)
6	„ 113	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	—?	.	.	.	36 „	dgl.
7	„ 114	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	—?	.	.	.	36,4 „	dgl.
8	„ 115	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	±?	.	.	.	36,2 „	dgl.
9	„ 126	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39,5 „	Exanthemat.
10	„ 128	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39,8 „	„
11	„ 149	.	.	.	.	.	.	.	.	—?	.	.	.	.	.	.	.	37,4 „	Verdacht auf Typhus abdom.
12	„ 161	.	.	.	.	.	.	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	37 „	Exanthem (Rekonvaleszent?)
13	„ 164	.	.	.	.	.	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	38,5 „	Typhus abdom.
14	„ 165	.	.	.	.	.	.	.	±?	.	.	.	.	.	.	.	.	39,2 „	Exanthemat.
15	„ 166	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	39,5 „	Exanthemat.
16	„ 171	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39,4 „	als Typhus abdom. angesprochen[2])
17	„ 174	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	39,8 „	als Typhus abdom. angesprochen[3])

Ausfall des Tierversuchs: + = positiv, — = negativ.

fiebert waren. Hier dürfte es sich demnach — entsprechend der klinischen Diagnose — um Exanthematicuserkrankungen, aber um Rekonvaleszenten gehandelt haben, mit deren Blut, wie bereits erwähnt, die Infektion nicht mehr gelingt. Bei dem übrig bleibenden letzten negativen bzw. zweifelhaften Fall aus Brest-Litowsk handelt es sich um einen noch fiebernden Kranken vom 8. Krankheitstage (No. 165). Nur in diesem letzteren Fall weicht der Ausfall des Tierversuches von der klinischen Diagnose ab; ob hier eine abortiv ohne Fieber verlaufene Erkrankung bei dem Tier bestanden hat, oder ob aus irgendeinem Grunde der Tierversuch versagt hat, muß offen bleiben. Ueber diesen Kranken finden sich keine näheren Mitteilungen in der Arbeit von Munk (16).

Bei den 8 als positiv angesprochenen Tierversuchen stimmt die Diagnose „Fleckfieber“ mit der klinischen in 6 Fällen überein; bei 2 Erkrankungen, wo wir positive Impferfolge annehmen, ist dagegen von dem Kliniker die Diagnose „Typhus abdominalis“ gestellt worden und zwar einmal, weil gleich bei der Aufnahme eine positive Widalsche Reaktion vorlag (Fall 174), und in dem anderen Falle [der klinisch trotz reichlichem Exanthem als „sehr fraglich“ bezeichnet worden ist], weil keine Nervenerscheinungen vorlagen, dagegen Darmerscheinungen bestanden [siehe Munk (16) l. c.]. Beide Erkrankungen möchten wir auf Grund des positiven Tierversuches doch für Fleckfiebererkrankungen ansprechen. (Hierfür spricht unseres Erachtens auch der Verlauf der Fieber- und

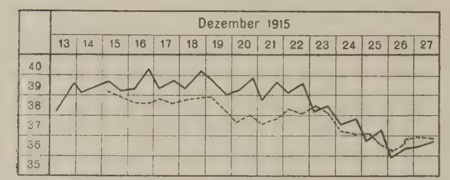
1) Temperatur z. Zt. dieser Entnahme nicht bekannt.
2) Siehe Bemerkungen im Text.
3) Siehe Bemerkungen im Text.

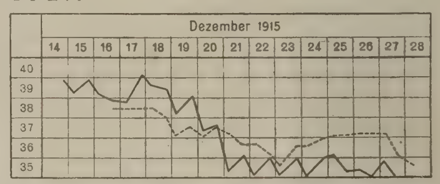
Pulskurven, welche uns Herr Dr. Munk freundlichst überlassen hat.) Die Weil-Felixsche Reaktion war damals leider noch nicht bekannt.

Zusammenfassend kann man also auf Grund der 17 Brester Fälle sagen, daß sich im allgemeinen der Ausfall des Tierversuches mit dem klinischen Befunde deckte. Ein positiver Verlauf fand sich nur bei klinisch mehr oder weniger gesicherten Fällen, ein negativer bei Rekonvaleszenten oder (mit 1 Ausnahme) bei sicheren Nichtfleckfiebererkrankungen. Wir möchten daher dem positiven Tierversuch eine gewisse Beweiskraft zusprechen (besondere Kautelen siehe später). Der negative Ausfall des Tierversuches hat an und für sich natürlich keine solche. Wir haben uns später öfters davon überzeugen müssen, daß der Tierversuch bei der Abimpfung von sicheren Fleckfiebererkrankungen mehrfach versagte. Im übrigen steht der Tierversuch hinsichtlich seiner praktischen Brauchbarkeit weit hinter den serologischen Methoden, vor allem der Weil-Felixschen Reaktion, zurück.

Besonders bemerken möchten wir hinsichtlich des Tierversuches nochmals, daß auch der Tod der geimpften Meerschweinchen bei makroskopisch negativem Befunde durchaus nicht immer für eine gelungene Fleckfieberinfektion spricht. Das Eingehen der Tiere nach kürzerer oder längerer Inkubationszeit kann trotz fehlender makroskopischer Veränderungen auf Mischinfektionen beruhen. Wir hatten Gelegenheit, von einem als Fleckfieberverdacht angesprochenen Fall Blut auf Meerschweinchen zu übertragen. Es

Kurventabelle IV.





handelte sich um einen Kranken, der mit hohem Fieber (40,0) und verdächtigem Exanthem in einem Berliner Lazarett eingeliefert wurde. Die an ihm gefundenen Läuse zeigten sich frei von Mikroben. Es wurden 2 Meerschweinchen mit je 2,5 ccm defibriniertem Blut des Kranken am Krankenbett infiziert und Kulturen angelegt. Die Tiere gingen am 9. bzw. 10. Beobachtungstage ein (Nebennieren blaß, mikroskopisch im Gehirn keine Veränderungen). Der Kulturversuch aus den Tieren ergab gramnegative Kurzstäbchen, während die Kulturen aus Krankenblut steril geblieben waren. Die Temperaturkurven der Tiere sprachen unseres Erachtens gegen Fleckfieber (s. Kurve 20 u. 21). Auf Grund dieses Verlaufes des Tierversuches wurde von uns angenommen, daß es sich nicht um Fleckfieber handele. Die Annahme wurde bestätigt durch den klinischen Krankheitsverlauf. Es handelte sich um ein septisches Exanthem. Das Fieber war, wie uns später mitgeteilt wurde, schon nach 2tägiger Dauer kritisch abgefallen.

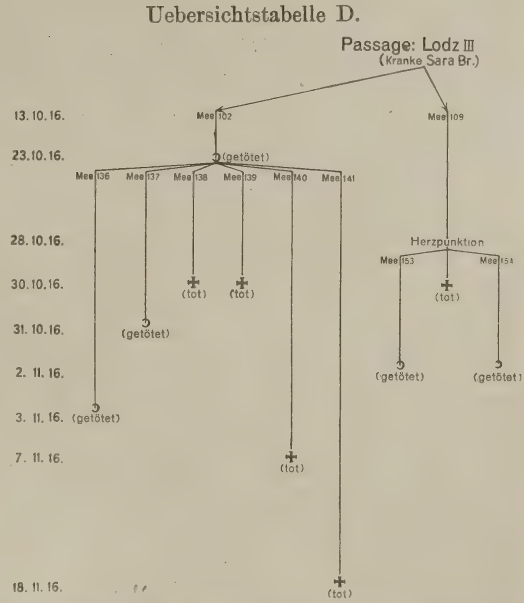
Bezüglich der Ausführung des Tierversuches müssen wir noch auf einige praktisch wichtige Momente hinweisen. So scheint die Art der Infektion des Tieres und die Form des zur Infektion benutzten Blutes für den Impferfolg von Bedeutung zu sein. Auch die subkutane Infektion geht bei den Tieren an. Im allgemeinen haben wir aber den Eindruck, daß die intraperitoneale Infektion der subkutanen hinsichtlich der Sicherheit weit überlegen ist[1]). Erwähnt wurde bereits, daß das Blut vor der Injektion defibriniert oder seine Gerinnung durch Citratzusatz verhindert sein muß. So konnten wir einmal beobachten, daß von mehreren, bei derselben Epidemie abgeimpften Fällen im Gefangenenlager B. nur die Tiere in den Versuchen angingen, bei denen defibriniertes Blut verwandt war, während die mit nicht defibriniertem Vollblut gespritzten Tiere nicht erkrankten.

1) Einwandfreie „Passagen“ mit subkutaner Infektion besitzen wir nicht.

Wichtig ist auch die Dosierung der zur Infektion benutzten Blutmenge. In Uebereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren sahen wir nach der Injektion von großen Infektionsdosen (3,0 ccm Blut) öfters die Meerschweinchen zwar stark abmagern und unter Temperaturabfall nach einigen Tagen eingehen, eine Weiterverimpfung des Virus auf andere Tiere durch Blutübertragung gelang uns aber nicht. Es scheint demnach, daß es hier nicht zu einer Infektion gekommen ist, sondern daß die Tiere der toxischen Wirkung des (artfremden?) Krankenserums erlegen sind. Andererseits haben wir beobachtet, daß man unter eine gewisse Blutmenge nicht herabgehen darf. So führten Infektionen mit kleinen Blutdosen (0,5 ccm intraperitoneal und weniger) oft zu keinem Erfolge.

Auffallende Abweichungen hinsichtlich des Infektionsverlaufes bei den Tierpassagen gegenüber dem bei direkten Uebertragungen vom Menschen auf das Meerschweinchen haben wir, wie gesagt, nicht beobachtet, nur scheint bei der Uebertragung von Meerschweinchen zu Meerschweinchen die Inkubationszeit im Durchschnitt etwas kürzer zu sein (8—12 Tage gegen 10—14 Tage). Dagegen waren wie bei den Passageversuchen auch hier die bereits erwähnten Mischinfektionen oft störend. Nach unseren Erfahrungen können diese Mischinfektionen, die sich bei der Sektion in der Regel durch Milzschwellung, feine fibrinöse Beläge, stärkere seröse oder gar eiterige Exsudate erkennen lassen, auf verschiedene Weise zustande kommen; zunächst einmal dadurch, daß bereits mit dem Infektionsmaterial vereinzelte Bakterienkeime übertragen werden. Beim Meerschweinchen, wie beim fleckfieberkranken Menschen kommt es im Laufe der Krankheit, anscheinend infolge Schädigung des Epithels der Blutgefäße, sehr leicht zu bakteriellen Mischinfektionen, die sich dann bei weiteren Ueberimpfungen durch Ueberwuchern des Fleckfiebervirus erkennbar machen.

Uebersichtstabelle D.



Mischinfektionen beim experimentellen Meerschweinchenfleckfieber werden ferner auch bei sterilem Ausgangsmaterial vielleicht spontan dadurch hervorgerufen, daß bei der intraperitonealen Injektion des Blutes eine besonders günstige Gelegenheit zur Entwickelung von Bakterien gegeben wird, die z. B. aus dem Darm stammen. Wir halten es für nicht unwahrscheinlich, daß bei der Injektion derartig verhältnismäßig großer Blutmengen im Peritoneum Verhältnisse geschaffen werden, die — selbst wenn man mit der größten Vorsicht vorgeht, und keine sichtbaren Darmverletzungen vorkommen — den Bakterien den Eintritt in die Bauchhöhle gestatten, wo diese dann in dem vorhandenen Blut einen

außerordentlich günstigen Nährboden finden [1]). Wir möchten ferner auf Grund unserer Beobachtungen annehmen, daß durch die Fleckfieberinfektion bei den Tieren auch latente Seuchen aufgerührt werden und daß so Mischinfektionen zustande kommen [2]). Wie schwierig es ist, derartige Mischinfektionen von vornherein zu erkennen, mögen die beifolgenden 10 Kurven (lfde. No. 22—31) aus der Passage Lodz III zeigen (s. auch Uebersichtstabelle D).

Von der Kranken (Sara Br.) wurden am 8. Krankheitstage 2 Meerschweinchen mit je 2,0 ccm Citratblut injiziert (Meerschweinchen 102 und 109). Die Kurven verliefen bei beiden Tieren in den ersten Tagen regelrecht, d. h. es traten keine besonders starken Fieberreaktionen auf, wie sie sich bei bakteriell verunreinigtem Infektionsmaterial oft bereits am 2.—3.—4. Beobachtungstage zu zeigen pflegen. Zwischen dem 8.—10. Beobachtungstage traten bei den Meerschweinchen Temperatursteigerungen ein. Als die Temperatur bei dem Tier 102 am 9. Tage post infectionem über 40,0° C gestiegen war, wurde eine Virusübertragung vorgenommen und die Meerschweinchen 136, 137, 138, 139, 140 und 141 infiziert. Die mit Herzblut infizierten Tiere reagierten fast alle schon wenige Tage nach der Infektion mit lebhaften Reaktionen. Am 7. Beobachtungstage gingen von den geimpften Tieren 2 ein (No. 138 u. 139). Beide zeigten Beläge auf der Milz, aus denen Diplokokken gezüchtet wurden. Tier 137 wurde am 8. Beobachtungstage getötet. Auch bei diesem bestand ein schmieriger Belag auf der Leber und auf der geschwollenen Milz; das Tier 136 wurde am 12. Beobachtungstage getötet, nachdem die Temperatur inzwischen auf 40,3° C gestiegen war. Hier fand sich eine bakterielle Lungenaffektion. Einen anderen Befund boten die Meerschweinchen 140 und 141. Am 15. Beobachtungstage ging das Tier 140 ein, es zeigte makroskopisch keinen gegen Fleckfieber sprechenden Befund, ebenso wie das am 26. Beobachtungstage eingegangene Tier 141. Die Infektion war bei den Tieren 136, 137, 138, 139 mit 2,0 Herzblut erfolgt; 140 hatte 1,0 ccm eine Aufschwemmung von Nebenniere (1:20) unfiltriert, 141 dieselbe Aufschwemmung filtriert (durch Reichel-Filter) erhalten. Der Gehirnbefund ergab bei den Tieren 140 und 141 vereinzelte den für Fleckfieberinfektion charakteristischen Herden sehr ähnliche Befunde; es hat sich also bei ihnen wahrscheinlich um reine Fleckfieberinfektionen gehandelt, während — wie aus dem Verlauf der Infektion und dem Befunde ersichtlich ist — bei den Tieren 136, 137, 138 und 139 eine Mischinfektion durch Diplokokken vorgelegen hat. Woher kam diese Mischinfektion?

Aus weiteren Versuchen ging hervor, daß nicht allein das Tier 102, von dem diese „Mischinfektionen“ stammten, sondern auch das Meerschweinchen 109 an einer solchen gelitten hatte, trotzdem dies anfangs nicht so ohne weiteres erkennbar war. Bei dem Tier 109 wurde am 16. Beobachtungstage auf der Höhe der Fieberkurve eine Herzpunktion gemacht und mit je 2,0 ccm Blut Meerschweinchen 153 und 154 intraperitoneal infiziert. Als diese Abimpfung geschah, war aus der Kurve 109 noch keineswegs ersichtlich, daß es sich bei dem Tier um eine Mischinfektion handelte. Die Kurve war zwar etwas unregelmäßig, hatte aber am 10. Tage eingesetzt, gleichzeitig war das Tier unter Schwächeerscheinungen stark abgemagert (von 420 g auf 340 g). Der Verlauf der Infektion bei den Tieren 153 und 154 ergab aber zweifellos, daß auch in diesen Fällen keine reine Fleckfieberinfektion vorlag. Beide Tiere wurden am 5. Tage nach der Infektion agonal getötet. Die Sektion ergab bei beiden Belag auf der Milz, bei 153 außerdem eine Pneumonie. Trotzdem bei der Sektion des Meerschweinchens 109 keine stärkeren Beläge festgestellt wurden, hatte die Mischinfektion schon bei diesem Tier, das leichte Veränderungen an den Lungen zeigte, bestanden. Sie wae auf das zur Impfung benutzte Blut der Kranken (Sara Br.) zuıückzuführen.

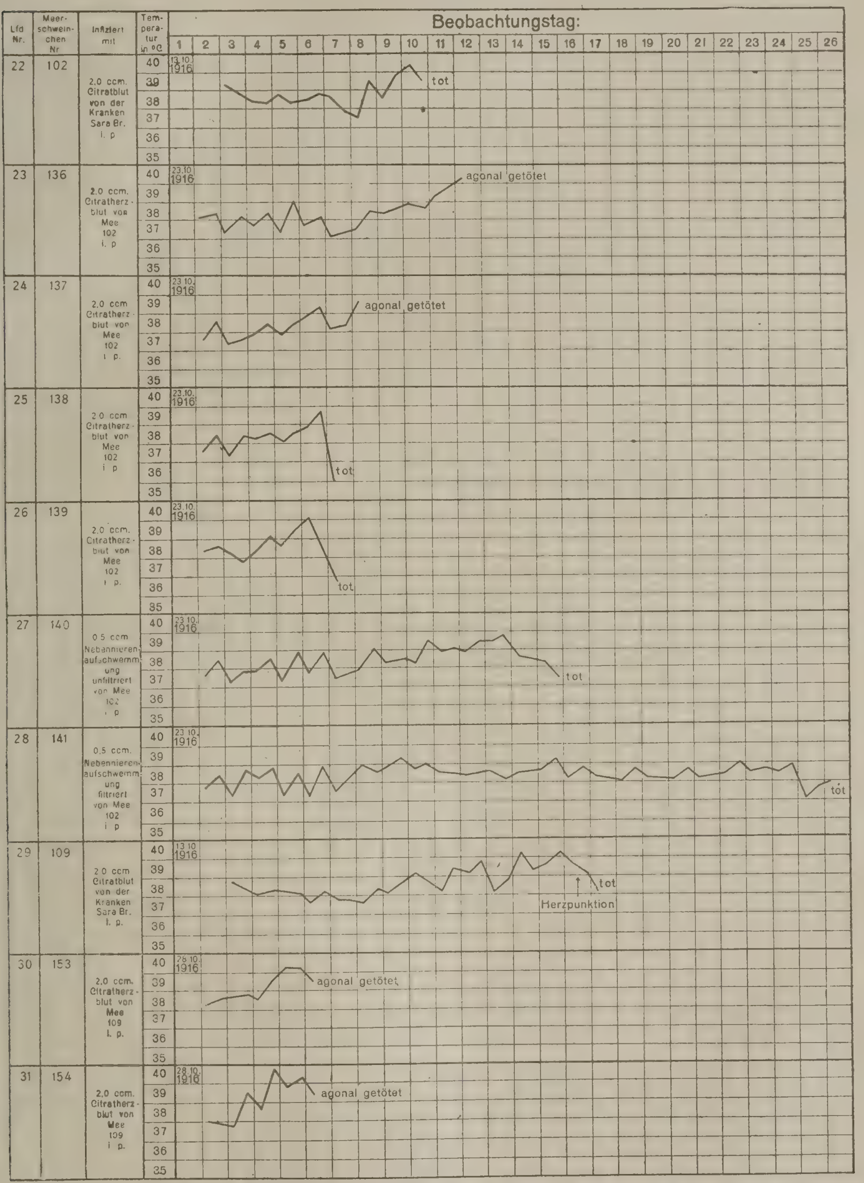
In der Tat dürfte diese Versuchsreihe geeignet sein, zu zeigen, wie schwer die Mischinfektionen unter Umständen im Anfang erkennbar sind und wie erst aus dem weiteren Verlaufe der Passageversuche hervorgeht, daß eine Mischinfektion vorliegt, die, wie hier, schon bei den ersten Abimpfungen vom Menschen vorhanden gewesen ist. Anschei-

1) Aus diesen Gründen würden die Infektionen mit infektiösen Organaufschwemmungen, speziell mit Nebennieren- oder Gehirnemulsionen bei Passagen den Vorzug verdienen.

2) Auch auf anderen Abteilungen unseres Institutes wurden in der Zeit, als diese Versuche durchgeführt wurden (Herbst 1916), bei den Versuchen (nicht Fleckfieber) häufige Mischinfektionen der Meerschweinchen (mit Diplokokken) beoachtet.

nend wird allerdings erst durch die weiteren Ueberimpfungen der Begleitkeim so reichlich vermehrt, daß es zum Ueberwiegen dieser Keime kommt. Es ist schwer zu beurteilen, welche Keimzahl genügt, um den

Kurventabelle V.



Infektionsverlauf mit dem Fleckfiebervirus beim Meerschweinchen erkenntlich zu beeinflussen.

Ueber die bei den infizierten Meerschweinchen vorkommenden Blutveränderungen ist wenig zu sagen. Häufig fällt eine Vermehrung der polynukleären Leukocyten auf. In den Leukocyten findet man, oft

erst nach längerem Suchen, auch ähnliche Einschlüsse, wie sie beim Menschen von v. Prowazek beschrieben sind. Auffallend ist in den Blutausstrichen die große Zahl der Blutplättchen. Spezifische Gebilde kann man in dem Blut nicht mit Sicherheit erkennen. Wohl sieht man bipolare Stäbchen und kugelige Gebilde, aber diese lassen sich von anderen, auch bei Kontrolltieren vorkommenden Formen nicht genügend abtrennen. Auf einige auffallendere, oft an Spirochätenformen erinnernde Gebilde, die im Blut bzw. in den Organabstrichen der mit Fleckfiebervirus infizierten Meerschweinchen von Zettnow und Otto gefunden wurden, haben wir an anderer Stelle schon hingewiesen (18).

Zum Schlusse seien noch einige Beobachtungen über die Immunität der Meerschweinchen nach überstandener Fleckfieberinfektion mitgeteilt.

Schon aus den Beobachtungen der französischen und amerikanischen Autoren ging hervor, daß Meerschweinchen, welche einmal eine Fleckfieberinfektion überstanden haben, gegen eine weitere Infektion mit Fleckfiebervirus immun sind. Der Grad der Immunität richtet sich anscheinend nach der Schwere der voraufgegangenen Infektion. Behandelt man die Tiere mit abgetötetem Virus oder ungenügenden, nicht infizierenden Dosen vor, so wurde keine oder schwache Immunität erzielt.

Wir selbst haben mehrfach Tiere, die eine Infektion mit dem Blut vom Menschen oder von Tieren überstanden hatten, und solche, bei denen die Infektion keine deutliche Reaktion hervorgerufen hatte, auf das Vorliegen einer Immunität geprüft und können im allgemeinen die Angaben der genannten Autoren bestätigen. Einige Beispiele seien hierfür angeführt, da die „Immunitätsversuche“ insofern große praktische Bedeutung haben, weil sie neben den Passageversuchen und den pathologisch-anatomischen Befunden beweisen, daß die Meerschweinchen in der Tat eine spezifische Fleckfiebererkrankung durchmachen.

Versuch A. Ein Meerschweinchen, welches früher bereits Fleckfieber (deutliche Fieberkurve) überstanden hatte (353), und ein normales Meerschweinchen (747) wurden gleichzeitig mit 2,0 ccm Blut eines Fieberkranken infiziert. Während das Kontrolltier mit einem am 11. Tage nach der Infektion einsetzenden Fieber prompt erkrankt war, zeigte das andere Tier während 35-tägiger Beobachtung keinerlei Fiebererscheinungen. Ergebnis: Das mit Fleckfiebervirus bereits einmal vorbehandelte Tier zeigt nach der Injektion mit infektiösem Blut von Fleckfieberkranken, im Gegensatz zum Kontrolltier, keine Fieberreaktion; es ist immun

Versuch B. 2 Tiere werden in gleicher Weise mit infektiösem Blut infiziert. Eins der Tiere war früher bereits mit Fleckfieberblut infiziert gewesen (Meerschweinchen 405), ohne eine deutliche Fieberreaktion durchgemacht zu haben; das andere Tier war unvorbehandelt (Kontrolle). Das Kontrolltier machte auf die Infektion eine prompte Reaktion durch; es reagierte aber auch das andere, schon einmal mit Fleckfieberblut vorbehandelte Tier, wenn es auch die schwächere Reaktion zeigte. Ergebnis: Ein bereits früher mit Fleckfieberblut vorbehandeltes Tier, bei dem eine deutliche Infektion nicht eingetreten war, hatte eine gewisse, wenn auch keine völlige Immunität erworben.

Versuch C. 4 Meerschweinchen, von denen 3 früher bereits mit Fleckfieberblut infiziert waren [und zwar 2 mit zweifelhafter Reaktion (Tier 773 u. 793) und 1 Tier mit positiver Reaktion (Tier 790)] werden

mit dem Blute eines fleckfieberkranken Tieres (421) infiziert (Blutentnahme am 12. Beobachtungs-, 2. Fiebertage, durch Herzpunktion). Das Kontrolltier erkrankte am 7. Tage nach der Infektion mit einem mehrere Tage dauernden Fieber und ging am 12. Tage nach der Infektion ein. Die 3 anderen Tiere erkrankten gleichfalls mit Fieber, das bei den Tieren am 7., 15. bzw. 11. Tage nach der Infektion einsetzte: Eins der Tiere mit zweifelhafter Vorbehandlung zeigt eine deutliche, aber wenig charakteristische Fieberkurve, das andere reagiert nur undeutlich; aber auf das Meerschweinchen, welches früher schon einmal deutlich positiv reagiert hatte, erkrankte ebenfalls und zeigte am 16. Beobachtungstage eine Erhöhung der Körpertemperatur bis auf 40,3° C! Die Kurve selbst verläuft bei diesem Tiere sehr unregelmäßig, wenig charakteristisch für Fleckfieber. Das mußte den Verdacht auf das Vorliegen einer Mischinfektion erwecken. Dafür sprach nun auch der Befund bei der Sektion des Kontrolltieres. Diese ergab eine beginnende Mischinfektion. (Leichter Belag auf der Milz, aus dem Diplokokken gezüchtet wurden.) Ergebnis: Trotz der Mischinfektion zeigten die bereits früher vorbehandelten Tiere eine gewisse Resistenz, die bei 2 Tieren, darunter dem früher am deutlichsten reagierenden Tiere, sehr ausgeprägt war. Daß schon bei dem Ausgangstier (421) eine Mischinfektion vorgelegen hatte, und somit auch die Tiere 773, 790 und 793 ebenso wie das Kontrolltier kein reines Fleckfieberblut injiziert erhalten hatten, zeigte der spätere Infektionsverlauf bei Meerschweinchen 421, bei dem die spätere Sektion eine Mischinfektion mit Diplokokken ergab.

Im großen und ganzen können wir auf Grund unserer sonstigen Versuche sagen, daß Meerschweinchen, welche früher schon einmal eine Fleckfieberinfektion durchgemacht haben, gegen eine zweite Infektion mit Fleckfiebervirus immun sind. Diese Immunität zeigt sich auch bei Mischinfektionen in der Weise, daß dann die Kontrolltiere viel stärker und lebhafter reagieren, als die schon einmal vorbehandelten Tiere.

Andererseits haben wir aber bei unseren Kontrolversuchen auch die Beobachtung gemacht, daß öfters bei Tieren, welche intraperitoneal mit heterogenen Stoffen vorbehandelt waren, die Fleckfieberinfektion mit infektiösem Blut vom Peritoneum aus schlechter angeht, so daß dadurch eine Immunität vorgetäuscht werden kann. Wir würden daher dem Immunitätsversuch am Meerschweinchen beim Fleckfieber dann eine größere Bedeutung beilegen, wenn die Vorbehandlung der intraperitoneal nachgeprüften Tiere nicht auch intraperitoneal erfolgt war.

Zusammenfassend gehen unsere Erfahrungen über die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit dem Fleckfiebervirus dahin, daß das Meerschweinchen für diese Infektion zwar empfänglich ist, daß aber das klinische Bild der Krankheit beim einzelnen Tier nur wenig prägnant ist und daß der Verlauf der Infektion durch Mischinfektionen gestört werden kann. Da von anderen Autoren von der Häufigkeit derartiger Mischinfektionen nicht berichtet ist, müssen wir annehmen, daß an diesen bei uns ein weniger brauchbares Tiermaterial teilweise die die Schuld trägt. Es scheint aber auch nicht ausgeschlossen, daß diese Mischinfektionen bisher nicht genügend beachtet sind. Immerhin glauben

wir behaupten zu können, daß zwar allein auf Grund des Fieberverlaufes der sichere Beweis für die gelungene Fleckfieberinfektion der Tiere im Einzelfall nicht möglich ist, daß hierzu auch der makroskopische Sektionsbefund nicht mit völliger Sicherheit ausreicht, daß dagegen sich eine gelungene Fleckfieberinfektion beim Meerschweinchen einmal auf Grund von Passagereihen annehmen, im Einzelfalle auch durch den Immunitätsversuch sowie besonders durch die von uns beschriebenen mikroskopischen pathologisch-anatomischen Veränderungen beweisen läßt, wenn zugleich durch bakteriologische Untersuchung der Nachweis des Fehlens einer Mischinfektion geführt wird.

Literaturverzeichnis.

1) Nicolle, Conseil et Conor, Ann. Pasteur. 1912.
2) Gavino u. Girard, Ref., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 53. 1912.
3) Anderson and Goldberger, Hygienic Laboratory-Bull. No. 86. 1912.
4) Otto, R., Med. Klin. 1916. No. 44.
5) v. Prowazek, Beitr. z. Klin. d. Infekt.-Krankh. Bd. 4. 1914. H. 1.
6) Rocha-Lima, H. da, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg Bd. 20. 1916; Münch. med. Wochenschr. 1916. No. 39.
7) Loewy, Wien. klin. Wochenschr. 1916. S. 547.
8) Toepfer, Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 23.
9) Nöller, W., Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 28.
10) Paltauf, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Warschau 1916. S. 160.
11) Fraenkel, E., München. med. Wochenschr. 1915. S. 805.
12) Otto, R., Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 45/46.
13) Babes, Presse méd. 1900. p. 69; Handb. v. Kolle-Wassermann. 2. Aufl.
14) Benda, Kriegsärztl. Abende. Berlin. 23. März 1915.
15) Ceelen, Berlin. klin. Wochenschr. 1916. S. 530.
16) Munk, Berlin. klin. Wochenschr. 1916; Arch. f. klin. Med. 1916.
17) Nicolle, Bull. Soc. path. exot. T. 60. 1916; Ref. im Bull. Pasteur 1916. No. 15.
18) Otto u. Dietrich, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 19.
19) Kollert u. Finger, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Warschau 1916. S. 175.

(G. C.)

Inhalt.

Gärtner, W., Die Brucksche und Wassermannsche Reaktion in den einzelnen Stadien der Syphilis und unter dem Einfluß der Behandlung, S. 337.

v. Gröer, Franz, u. **Srnka, Joh.**, Plazentabouillon als billiges und zuverlässiges Nährmedium zur Gewinnung von Diphtherietoxin, S. 333.

Otto, R., u. **Dietrich**, Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens, S. 383.

Preisz, Hugo, Untersuchungen über die Keimung von Bakteriensporen, S. 321.

Prell, Heinrich, Ueber die Vermeidung von Täuschungen durch das Auftreten von sporenbildenden Bazillen, welche färberisch sich wie Diphtheriebakterien verhalten, S. 328.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 6.
Ausgegeben am 28. Februar 1919.

Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien.

VII. Mitteilung:

Ueber die Variabilität des Schleimbildungsvermögens und der Gramfestigkeit.

[Aus dem k. u. k. bakteriologischen Feldlaboratorium No. 79 in Tarnów.]

Von Dr. **Philipp Eisenberg,**
k. k. Ldst.-Oberarzt, Vorstand des Laboratoriums.

1. Ueber die Variabilität des Schleimbildungsvermögens beim **Bac. vulgatus** (Kartoffelbazillus).

Vorliegende kurze Mitteilung bringt 2 Versuchsreihen, die trotz ihres eigentlich negativen Resultates mir ein gewisses Interesse zu beanspruchen scheinen. Das Schleimbildungsvermögen der Kartoffelbazillen habe ich in den Kreis meiner Variabilitätsuntersuchungen gezogen, weil sie ja in den Verwandtschaftskreis der Milzbrandbazillen hineingehören, deren Kapselbildung trotz vieler darauf gerichteter Untersuchungen und trotz des hervorragenden Interesses, das sich daran knüpft, noch immer nicht ganz geklärt erscheint.

Den Ausgangspunkt dieser Versuchsreihe bildete die Beobachtung, daß auf Agar typisch trocken, häutchenartig unter ausgesprochener Faltenbildung wachsende Kartoffelbazillenstämme mehr oder weniger üppig schleimig-kuppelförmig wachsen (etwa wie Kapselbakterien), wenn sie bei 50—55° C auf Agar gezüchtet werden — sie gehören ja zu den fakultativ thermophilen Arten. 10 solcher Stämme verschiedener Provenienz wurden auf ihre Reinheit durch wiederholte Plattenaussaaten geprüft und dabei bei 37° immer nur trockene, gefaltete Kolonien beobachtet. Bei 55° ergaben alle ausnahmslos schleimig-kuppelförmige Kolonien, die nach ein paar Tagen abgeflacht werden und in der Mitte einsinken, während wallartig erhabene Ränder zurückbleiben, die allmählich ebenfalls eintrocknen. Das Wachstum bei 22° C ist ebenfalls trocken und gefaltet. Wir haben also eine interessante Temperaturmodifikation vor uns, die man eventuell für adaptiv halten könnte. Man könnte sich nämlich vorstellen, daß die Schleimbildung die Bakterien bei der hohen Temperatur vor dem Austrocknen schützt. Gegen diese Annahme scheint die Beobachtung zu sprechen, daß bei Züchtung in stark wasserdampfhaltiger Atmosphäre bei 55° C (in die Deckel der umgekehrten Petri-Schalen wurden angefeuchtete Fließpapiereinlagen gegeben und oft gewechselt) keine Aenderung des Wachstumstypus eintrat. Vielleicht wäre anzunehmen, daß die Schleimbildung die Bazillen gegen gewisse Schädlichkeiten des bei 55° stark beschleunigten Stoffwechsels schützt (oxydative Schädigungen?), oder aber, daß sie ein Ausdruck dieses abnormen Stoffwechsels ist.

In interessanter Weise kann man diese 2 der Art innewohnenden Wachstumstendenzen nebeneinander zum Ausdruck bringen. Man nehme

z. B. Platten, die nach 16—20-stündigem Wachstum bei 55° lauter schleimige, kuppelförmige Kolonien aufweisen, und bringe sie in den auf 37° C eingestellten Brutschrank. Nach weiterem 1-tägigen Wachstum sieht man die etwas eingesunkenen Kuppeln mit einem trockenen, weißlich bepuderten Belag überzogen und um sie herum einen breiten, flachen, trockenen, gefalteten breiten Kragen. Dieselbe Kolonie hat also nacheinander beide Typen produziert. Der umgekehrte Vorgang ist deshalb etwas schwieriger, weil bei der raschen Erschöpfung des Nährbodens und dem schnellen Wachstum bei 37° ein Weiterwachstum der in den 55°-Brutschrank hinübergebrachten Kolonien nur mangelhaft erfolgt. Doch sieht man auch hier am Rande der flachen, häutchenförmigen, trockenen Kolonien erhaben schleimige Partien entstehen, die allmählich zu einem wallartigen, schleimigen Ring zusammenschließen.

Ich habe mir nun die Frage vorgelegt, ob es möglich wäre, durch längere Züchtung bei hoher Temperatur die Kartoffelbazillen dazu zu bringen, auch bei 37° oder bei Zimmertemperatur schleimig zu wachsen. Für eine derartige Möglichkeit schienen 2 Tatsachen zu sprechen: Erstens eine indirekte, nämlich daß es Preisz gelungen ist, bei Milzbrand durch Züchtung bei 42° C schleimig wachsende, bekapselte Abarten zu erzielen (von Verf. bestätigt). Sodann aber ist bekannt, daß in der Sippe der Kartoffelbazillen Abarten bekannt geworden sind, die aus Kohlehydraten Schleim bereiten und als Bac. mesentericus panis viscosi I und II, als Bact. panis, Bac. gummosus, Bac. viscosus bruxellensis, Bac. levaniformis, Bac. gelatinosus betae, Bac. spongiosus (Näheres bei Lehmann und Neumann) beschrieben wurden. Auch ich habe 4mal aus der Laboratoriumsluft offenbar hierhergehörige Stämme gezüchtet, die bereits auf gewöhnlichem Agar bei 37° und bei Zimmertemperatur schleimig wachsen. In diesen Tatsachen schien mir ein Hinweis darauf gegeben, daß ein schleimiges Wachstum bei 37° im Anlagenvorrat der Art enthalten sein müsse, wenn es in tatsächlich existierenden Varietäten realisiert erscheint. Die 10 geprüften Kartoffelbazillenstämme wurden nun 60 Generationen lang bei 55°, später bei 57—58° C gezüchtet. Die Kontinuität dieser Züchtungen, besonders bei der letztgenannten Temperatur, bot gewisse Schwierigkeiten infolge der zuweilen erlahmenden Wachstumsenergie. Um das Endresultat kurz zu resümieren, so entsprach dasselbe nicht den gehegten Erwartungen. 2 der geprüften Stämme behielten bis zuletzt den schleimig-kuppelförmigen Wachstumstypus bei hoher Temperatur, und trotzdem zeigten sie, nach den 60 Generationen in die Temperatur von 37° zurückgebracht, sofort das typische, trockene, gefaltete Wachstum der Ausgangskulturen. 6 Stämme zeigten im Verlauf der 55°-Passagen eine Abschwächung des schleimig-kuppelförmigen Typus, indem allmählich flache, mehr typhusartige immer aber noch feuchte Kolonien wuchsen, die aber ebenso, nach der 60. Passage in 37° zurückgebracht, das typische, trocken gefaltete Wachstum an den Tag legten. 2 Stämme endlich gingen in dieser Anpassungsrichtung noch weiter, indem sie allmählich über den soeben beschriebenen, flachen, feuchten Wachstumstypus in den letzten 20 Passagen zum typischen, trockenen Wachstum übergingen, das nur durch schwächere Fältelung von den Ausgangskulturen sich unterschied. Selbstverständlich gaben diese 2 Stämme nach der 60. Passage bei 37° das normale Wachstum. Es ist also hier das Umgekehrte davon eingetreten, was erstrebt wurde: nicht der 55°-Typus wurde gefestigt, so daß er auch niedrigerer

Temperatur standhielte, sondern durch allmähliche Anpassung an die Schädlichkeiten der hohen Temperatur wurde erreicht, daß auch bei dieser Temperatur der normale Wachstumstypus durchbrach. Eine Umzüchtung der Art ist bei diesen 2 Stämmen gelungen, wenn auch nicht in der gewünschten Richtung, was ja übrigens bei den Variabilitätsuntersuchungen schon öfter, vielleicht zum Vorteil der Forschung, geschehen ist.

2. Ueber die Umstimmung der Gram-Festigkeit von grampositiven Arten.

Eine Reihe von Untersuchungen, insbesondere der letzten Zeit, an denen auch Verf. vielfach teilgenommen hat, hat gezeigt, daß die Gram-Differenzierung der Bakterien nicht etwa ein nebensächliches, rein färberisch-diagnostisches Merkmal der Bakterien sei, sondern daß Grampositive und Gramnegative eine Reihe wichtiger, oft durchgreifender biologischer Unterschiede aufweisen, denen bedeutsame konstitutionelle Differenzen im chemischen bzw. kolloidchemischen Aufbau zugrunde liegen müssen. Es erschien mir daher der Mühe wert, die Konstanz bzw. Variabilität dieses so wichtigen Merkmals einmal mit exakten Methoden zu prüfen. Die Streitfrage um das Gram-Verhalten der Meningokokken zeigt, daß eine derartige Fragestellung unter Umständen auch ein großes praktisches Interesse beanspruchen darf.

Manche in der Literatur vorliegende Versuche, durch energische Eingriffe die Grampositiven ihrer Gram-Festigkeit zu berauben oder durch gewisse Zusätze Gramnegative positiv zu machen, haben wohl eine gewisse Bedeutung für die Erkenntnis des Mechanismus der Gram-Festigkeit, doch kommen sie für unsere Fragestellung nicht in Betracht. Nebenbei möchte ich bemerken, daß ich die Angaben von Simonini (diese Zeitschr. Abt. I. Orig. Bd. 74. 1914. S. 343—348) über die Umstimmung der Gram-Negativität von Typhus, Coli, Ruhr u. a. durch Zusatz von Ceri- oder Thoriammoniumnitrat bestätigt gefunden habe (noch besser wirkte Behandlung mit Chromalaunlösung). Eine genauere Untersuchung zeigte, daß es sich um Imprägnation mit diesen Schwermetallsalzen handelt, an denen das Violett stärker sich niederschlägt; je besser die Salze von den Bakterien weggewaschen werden, desto weniger Exemplare behalten diese künstlich aufgezwungene Positivität.

Das eigentliche Problem der Gram-Umstimmung lautet für uns: Können durch besondere Züchtungsbedingungen oder sonstige Eingriffe Bakterienarten so verändert werden, daß sie später unter normalen Züchtungsbedingungen ein abnormes Gram-Verhalten an den Tag legen, d. h. daß Gramnegative positiv werden, daß Grampositive ihre Positivität einbüßen bzw. eine Abschwächung dieser Eigenschaft erleiden (Herabsetzung der „Gram-Dauer“ nach Neide)? Da bekanntlich Verlustvariationen leichter zu erzielen sind als solche, die einen Erwerb bedeuten, wurde vorderhand der 2. Teil des Problems, die Einbuße an Gram-Festigkeit, in Angriff genommen.

Die Versuche über die Umstimmung der Gram-Festigkeit erfordern gewisse unerläßliche Vorsichtsmaßregeln. Die volle, für die betreffende Art typische Gram-Festigkeit ist immer an das Wachstum unter optimalen Lebensbedingungen, und zwar an bestimmte Phasen dieses Wachstums, gebunden. Besonders die schnellebigen Sporenbildner erleiden beim Altern der Stäbchen (das oft schon nach 12—24-stündigem Wachstum

einsetzt), sowie beim Einsetzen der Sporenbildung oft eine starke Herabsetzung der Gram-Festigkeit. Man ist daher, um grobe Irrtümer zu vermeiden, auf ganz bestimmte, konstant zu haltende Wachstumsbedingungen und auf gewisse optimale Zeitpunkte der Probefärbungen angewiesen.

Eine 2. sehr wichtige Bedingung ist das peinliche Einhalten einer streng geregelten, immer konstanten Methodik der Gram-Färbung. Neide hat gezeigt, daß jede Abweichung davon unter Umständen das Resultat der fein abgestuften Differentialmethode stark, bei gramschwachen oder fast grampositiven Uebergangsarten in entscheidender Weise beeinflussen kann. Ich habe z. B. gefunden, daß Entfärben mit 70-proz. Alkohol (Vol.-Proz.), wie er im Kriege vielfach von den Apotheken, statt des 96-proz., geliefert wird, die Ergebnisse prinzipiell ändert. Durch diese zu starke Entfärbung wurde eine Reihe von Staphylokokken-, Streptokokken- und Diphtheriestämmen — sonst typisch positiv — durchweg negativ. 90-proz. Alkohol wirkt noch wie 96-proz. oder absoluter. Die von mir angewandte Methodik war folgende: 0,5-proz. Anilinwasserkristallviolett (hergestellt durch Vermischen von 1-proz. wässerigem mit Anilinwasser āā, erst nach 24 Stunden gebrauchsreif, 7—10 Tage lang haltbar) 3 Min. in der Kälte, dann Wasserspülung, Lugol 2 Min., Wasserspülung, Trocknen des Präparats, Differenzieren mit absolutem oder 96-proz. Alkohol, Nachfärbung mit 10-fach verdünntem Karbolfuchsin ganz kurz, Abspülen, Trocknen. Ich trockne das Präparat nach dem Jodieren, um der schwer kontrollierbaren, ungleichmäßigen Verwässerung des entfärbenden Alkohols durch die zurückgebliebene Flüssigkeit zu entgehen.

Die Versuche der Umstimmung des Gram-Verhaltens wurden angestellt an 1 Milzbrandstamm und 3 Staphylokokkenstämmen (Aurei), die alle zuvor in 3 aufeinanderfolgenden Agarplattenaussaaten an je 100 Einzelkolonien sich als ausnahmslos gramfest legitimiert hatten. Diese Stämme wurden auf Schrägagarröhrchen 10 Generationen lang bei 42° C gezüchtet und, nachdem sie dieser Temperatur sich angepaßt hatten, dann 40 Generationen lang bei 45° C und endlich 20 Generationen lang bei 47—48° C gezüchtet. Jedes neue Stadium erforderte eine besondere Anpassung, und wurde das letzte nur mit viel Mühe und Bangen durchgeführt. Als besonders interessante Erscheinung sei erwähnt, daß bei diesen supraoptimalen Temperaturen das Wachstum meist nur im oberen Drittel des Agarröhrchens erfolgt; nach unten zu erscheinen erst allmählich einzelne Kolonien. Paßt der Stamm sich der abnormen Temperatur an, so rückt die Wachstumsgrenze allmählich nach unten, um dann eventuell fast bis ans Kondenswasser heranzukommen. Es legt diese Beobachtung den Gedanken nahe, daß Feuchtigkeit bei supraoptimaler Temperatur schädlich ist bzw. ihre Schädlichkeit steigert, während man a priori das Gegenteil davon anzunehmen geneigt wäre. Die Anpassung an die erhöhte Züchtungstemperatur spiegelt sich in der Farbstoffbildung der Aurei wieder. Anfangs wachsen sie fast farblos oder nur schwach gelblich; nach erfolgter Anpassung sieht man wieder typische, intensiv orangegelbe Rasen.

Trotzdem auf diese Weise der Milzbrand und die Staphylokokken dazu gebracht wurden, bei Temperaturen zu wachsen, bei denen sie sonst nicht zu wachsen vermögen, erfuhr die Gram-Festigkeit keine nennenswerte Einbuße. Nur beim Milzbrand war eine Zeitlang bei 45° eine Aenderung dahin zu verzeichnen, daß die normale Abschwächung der Festig-

keit etwas früher einsetzte; später glich sich auch diese Veränderung aus. Eine Ueberimpfung nach der 70. Passage, die bei 37° gezüchtet wurde, ergab wieder ganz normales Verhalten der Gram-Festigkeit. Ein ebensolches Verhalten zeigten die oben erwähnten 10 Kartoffelbazillenstämme nach der 60. Passage bei 55—58° C. Ebensowenig Erfolg hatten beim Milzbrand 60 Passagen über 2-proz. Glyzerinagar (Schädigung durch die aus Glyzerin abgespaltenen Säuren), die bekanntlich (Selter, Verf.) leicht zur Asporogenie führen. Es folgt aus diesen vorläufigen Versuchen, daß das Gram-Verhalten ein im Arttypus fest verankertes Merkmal ist, das jedenfalls nicht leicht abgeändert werden kann. Es soll damit natürlich nicht die Möglichkeit jeglicher Beeinflussung ausgeschlossen werden; es kann sich um die glückliche Wahl der zu beeinflussenden Art oder des beeinflussenden Agens handeln. Auch ist es möglich, daß vielleicht wenigstens Beeinflussungen des Festigkeitsgrades (der „Gram-Dauer") gelingen werden. Versuche in dieser Richtung sollen demnächst in Angriff genommen werden.

Schlußsätze:

1) Bei 37° und 22° trocken und faltig wachsende Kartoffelbazillenstämme wachsen bei 55° C als schleimig-kuppelförmige Kolonien (Temperaturmodifikation).

2) Durch eine über 60 Generationen fortgesetzte Züchtung bei 55—58° C konnten 10 solche Stämme nicht dazu gebracht werden, bei 37° oder 22° schleimig zu wachsen; bei manchen dokumentierte sich im Gegenteil die Anpassung durch trockenes Wachstum bei 55°.

3) Durch 70 Passagenzüchtungen bei 42—48° C konnte die Gram-Festigkeit eines Milzbrandstammes und dreier Staphylokokkenstämme nicht herabgesetzt werden, ebensowenig diejenige von 10 Kartoffelbazillenstämmen durch 60 Passagen bei 55—58° C.

Anfang Juli 1918.

Ueber eine in Wasserepidemie übergehende Milchepidemie von Darmtyphus mit Befund von Typhusbazillen und atypischen Paratyphus B-Bazillen im Brunnenwasser.

Von Prof. Dr. **Alfred Pettersson,** Stockholm.

Mit 1 Kurve.

Während der Monate September und Oktober 1915 trat in der Stadt Visby auf Gotland eine heftige Epidemie von Darmtyphus auf. Die Seuche beschränkte sich hauptsächlich auf den südlichen Teil der Stadt. Bald wurde konstatiert, daß alle Erkrankten ihre Milch aus Läden bezogen, die aus der Sammelmolkerei des mittleren Gotlands versorgt

wurden. Dies erweckte natürlich den Verdacht, daß die Infektion durch die Milch verbreitet worden war. Infolgedessen wurde der Molkerei verboten, nichtpasteurisierte Milch zu verkaufen. Der Erfolg des Pasteurisierungserlasses war ganz auffallend. Nachdem 2—3 Wochen nach dem Anfang der Pasteurisierung verstrichen waren, nahmen die Typhusfälle ganz plötzlich ab, so daß die Epidemie ohne weitere Maßnahmen aufhörte. Es war somit ziemlich klar, daß die Epidemie durch die Verbreitung von Typhuskeimen mittels der Milch hervorgerufen war. Im folgenden Winter traten nur vereinzelte Fälle auf.

Ende April loderte aber die Seuche plötzlich wieder auf. Diesmal blieb der südliche Teil der Stadt ziemlich verschont. Die ersten Fälle traten zwischen dem 28. April und 1. Mai auf. Die Milch wurde natürlich sofort wieder in Verdacht gezogen. Der Ausbruch der Epidemie schien aber nicht auffallend explosionsartig. Bis zum 16. Mai waren freilich 11 Personen erkrankt, die meisten davon wurden aber erst später bekannt. Deshalb wurde erst am 26. Mai die Verordnung erlassen, daß in den Milchgeschäften zum Genuß an Ort und Stelle nur gekochte oder pasteurisierte Milch verkauft werden dürfte. Von diesem Tage ab wurde auch die Milch der zwei Molkereien, die Milch in die Stadt lieferten, der Sammelmolkerei des mittleren Gotlands und der Sylfaster Molkerei, pasteurisiert. Alle übrigen, meistens kleinen Milchproduzenten lieferten fortdauernd unpasteurisierte Milch. Man kann auch ganz sicher sein, daß in den meisten Familien die Milch nicht gekocht wurde.

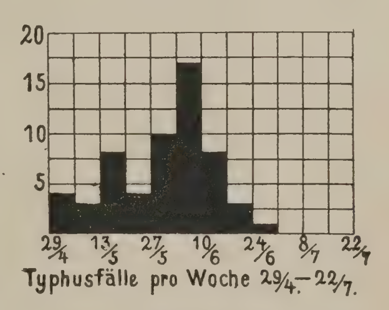
Der Erfolg des Pasteurisierungserlasses schien diesmal nicht so auffallend zu sein, wie im Herbst vorher; ein Erlöschen der Epidemie schien nicht einzutreten. In der Stadt hegte man allgemein die Auffassung, daß die Seuche von den schlechten Brunnen herrührte. Die Stadt, deren Einwohnerzahl 10000 erreichte, hat Abwasserleitung, aber keine Wasserleitung. Sie wird mit Wasser aus einigen größeren öffentlichen und einer großen Anzahl kleiner Brunnen versorgt. Die Medizinalbehörde beschloß deshalb, das Wasser einiger Brunnen bakteriologisch untersuchen zu lassen. Am 22. Juni wurden Wasserproben aus 5 Brunnen in die bakteriologische Abteilung der medizinischen Staatsanstalt eingereicht. In keiner davon wurden Typhus- oder Paratyphus B-Bazillen gefunden. Der Gehalt der Wässer an B. coli wechselte zwischen 20 und 2000 pro Liter.

Nun wurde ich mit der Aufgabe betraut, an Ort und Stelle eine genaue Untersuchung vorzunehmen, um die Ursache des neuen Ausbruches der Krankheit zu erforschen. Die Feststellung der Brunnen, aus denen die Erkrankten ihr Trinkwasser erhalten hatten, lieferte für die Annahme einer Wasserinfektion keine Stütze. Es erwies sich nämlich, daß die Familien, in denen Typhusfälle aufgetreten waren, etwa 30 verschiedene Brunnen in allen Teilen der Stadt benutzten. Oefters hatte jedes Haus seinen eigenen Brunnen. Es muß aber als sehr unwahrscheinlich betrachtet werden, daß so viele, weit voneinander liegende Brunnen gleichzeitig sollten verunreinigt worden sein. Die Erklärung des Ausbruches der Epidemie durch Wasserinfektion nötigt aber zu einer solchen Annahme. Bei der Untersuchung wurde zuerst der Zeitpunkt der Erkrankung aller bekannten Fälle so genau wie möglich bestimmt. Nach Wochen gerechnet, erkrankten:

28. April bis 5. Mai 4, 6.—12. Mai 3, 13.–19. Mai 8, 20.—26. Mai 4, 27. Mai bis 2. Juni 10, 3.—9. Juni 17, 10.—16. Juni 8, 17.—23. Juni 3, 24.—30. Juni [1[1])] 0, 1.—7. Juli 0, 8.—14. Juli 0, 15.—21. Juli 0.

Das Auftreten der Fälle geht noch deutlicher aus der Figur hervor. Offenbar war eine bedeutende Herabsetzung in der Frequenz der neuen Krankheitsfälle 2—3 Wochen nach dem Pasteurisierungserlaß eingetreten. Dies stärkte den Verdacht gegen die Milch. Ferner ließ sich feststellen, daß fast alle Familien, in denen Typhusfälle aufgetreten waren, Milch aus der Sammelmolkerei bezogen hatten. Freilich behaupteten einige, keine Milch aus der Sammelmolkerei erhalten zu haben. Nähere Nachforschung bei ihren Lieferanten ergab, daß die letzteren zu der Zeit, wo die Infektion mutmaßlich stattgefunden hatte, mehrmals Ergänzungsmilch aus der Molkerei oder ihren Läden bezogen hatten. Unter der Kundschaft der Milchgeschäfte, die keine Milch aus der Sammelmolkerei verkauft hatten, wurden nur ein paar Typhusfälle bekannt.

Auch einige andere Umstände sprachen stark für die Schuld der Milch: Der Student T. J. kam am Morgen des 1. Mai mit Dampfer nach Visby. Er frühstückte zusammen mit 3 Kameraden im „Stadthotel". Er, als Abstinenzler, trank Milch, während die 3 anderen Bier zu sich nahmen. Nach dem Frühstück verließ er unmittelbar die Stadt. Am 13. Mai erkrankte er an Darmtyphus. Das Wohlbefinden der anderen wurde nicht gestört. Eine Frau N. aus dem Kirchspiel Hogrän, etwa 2 Meilen südlich von Visby, besuchte am 16. April Visby. Sie speiste in einer Familie, wo ein Prediger in Kost war. Milch wurde zu allen Mahlzeiten genossen. Diese bestanden, soweit nachher ermittelt werden konnte, sonst aus Butterbrot und gekochten Speisen. Sonst hatte sie während ihres Visbyer Aufenthaltes nichts zu sich genommen.



Kurve 1.

In der Nacht reiste der Prediger nach der Stadt Enköping auf dem Festlande und am folgenden Morgen die Frau N. heim nach Hogrän. Beide erkrankten an je ihrem Orte ungefähr gleichzeitig: sie den 30. April in Hogrän, das sie nach der Heimkehr aus der Stadt nicht verlassen hatte, und er am 2. Mai in Enköping. In Hogrän war kein vorheriger Fall von Darmtyphus bekannt geworden.

Trotz der nur partiellen Sterilisierung der in der Stadt verkauften Milch trat nach Mitte Juni eine starke Verminderung der Typhusfälle ein, d. h. zu dem Zeitpunkt nach dem Pasteurisierungserlaß, der der längsten Inkubationszeit des Darmtyphus entspricht. Die Milch der Sammelmolkerei wurde in 13 Läden verkauft. Außer diesen gab es 15 Milchverkaufsstellen, die keine Milch von ihr bezogen hatten. Unter den Käufern der letzteren kamen nur ein paar Fälle von Darmtyphus vor. Die angeführten Umstände dürften vollauf berechtigen, die Milch der Sammelmolkerei des mittleren Gotlands als Verbreiter der Infektion zu betrachten. In guter Uebereinstimmung damit steht folgender Umstand: bei einem Laden, der erst im Mai anfing, Milch aus der Sammelmolkerei zu beziehen, traten die Fälle, die unter seiner Kundschaft entstanden, erst im Juni auf.

1) Dieser Fall war offenbar durch Kontaktinfektion entstanden.

Die Untersuchung des Personals und des in der Molkerei benutzten Wassers zeigte indessen nichts Verdächtiges. Der Ansteckungsstoff war vielleicht mit der Milch irgendeines Lieferanten gekommen. Dieser gab es eine bedeutende Anzahl, etwa 90, mit einem Personal von mehreren Hunderten Individuen. Es war freilich bekannt, daß auf dem Lande vor einiger Zeit einige Fälle von Darmtyphus vorgekommen waren, es gelang aber nicht, diese mit der Visbyer Epidemie in Zusammenhang zu bringen.

Gegen die Annahme einer Infektion mit der Milch könnte nun freilich eingewandt werden, daß Typhusfälle keineswegs unter den Kunden aller Verkaufsläden, welche die Milch der Sammelmolkerei führten, aufgetreten waren. Der Einwand ist aber nicht stichhaltig. Es ist ja wohlbekannt, daß von Personen, welche mit Typhusbazillen infizierte Milch genossen haben, keineswegs alle erkranken. In Visby war außerdem sicherlich eine große Zahl der Einwohner durch die Epidemie im vorhergehenden Herbst gegen Typhus immunisiert worden. Dies geht übrigens daraus hervor, daß von den Erkrankten eine verhältnismäßig große Anzahl, 25 Proz., aus Personen bestand, die nach der letzten Typhusepidemie nach Visby gezogen waren.

Nachdem während mehr als 3 Wochen somit kein neuer Fall gemeldet worden war, kam es am 26. Juli zu einem neuen Ausbruch der Seuche. Bis zum Ende des Monats traten 6 Fälle und in der ersten Hälfte des August 17 auf. Für das Auflodern der Epidemie mußte man mit anderen Infektionswegen rechnen, als mit der Milch. Nachdem als festgestellt angesehen werden durfte, daß die Milch der Träger des Ansteckungsstoffes gewesen war, wurde nämlich Sorge dafür getragen, daß keine nichtpasteurisierte Milch in der Stadt verkauft wurde.

Die neuen Fälle zeigten eine deutliche Neigung, herdweise aufzutreten. In einem Hause kamen somit nicht weniger als 9 Fälle vor. Von den übrigen waren die meisten unter den Kunden zweier Milchläden entstanden. Von diesen verkaufte der eine Milch aus der Sammelmolkerei des mittleren Gotlands, der andere wurde aus der Sylfaster Molkerei und aus einem Landgute versorgt. Wie erwähnt, wurde aber alle Milch pasteurisiert. Der Verdacht wandte sich nun wiederum dem Wasser zu.

Die Grundwasserverhältnisse in der Visbyer Gegend sind, zufolge des Baues des gotländischen Gesteinsgrundes, ziemlich eigenartig. Aus wirtschaftlich-technischen Gründen hat auch die Stadt ihre Wasserleitungsfrage noch nicht geregelt; ihr Wasserbedarf wird durch eine größere Anzahl innerhalb der Stadt belegener Brunnen befriedigt, die sämtlich in anstehendem Gestein angebracht sind. Der Gesteinsgrund der Visbyer Gegend besteht aus obersilurischen Schichten, Kalksteinen, Mergeln und Mergelschiefern. Die Kalksteine gehören dem oberen Teil der Schichtenreihe an. Sie sind dicht von Spalten durchzogen und zeigen die in Kalkgegenden gewöhnlichen Erscheinungen, Karstbildungen und unterirdische Wasserläufe. Innerhalb der Stadt und ihrer Umgebung liegt der Gesteinsgrund meistens bloß zutage. Erst weiter nach Osten zu beginnen größere Gebiete mit losen Erdschichten aufzutreten.

Infolge des Spaltenreichtums des Kalkgesteins sickert das Tagwasser von dem nackten Gestein her, sowie auch das Grundwasser der losen Ablagerungen im Osten in das Gestein hinab. Wo offene Wasserläufe ausnahmsweise in der Visbyer Gegend vorkommen, rinnen auch diese öfters durch Karsttrichter, sogenannte „slukhål“, d. i. Schlinglöcher, in den Gesteinsgrund hinab. In dem Kalkgestein fließt das Wasser in

größeren oder kleineren, verzweigten Adern und Bächen, die von Zeit zu Zeit ihren Lauf ändern können. Die unter dem Kalkstein liegenden Mergel und Mergelschiefer sind dichtere Gesteine, weshalb an dem steil abstürzenden Felsenufer an der Küste („klinten") diese unterirdischen Wasserläufe in mehreren Quellen zutagetreten. Dank dem Wasserreichtum des Kalksteinlagers hat die große Anzahl Brunnen innerhalb der Stadt Visby im anstehenden Gestein angelegt werden können. Der Eigenschaft des Kalkberges, das Tagwasser aufzunehmen, hat man sich auch bei der Drainierung von Ackerboden und zu Abwasser- und Kloakenleitungen in der Nähe der Stadt bedient. Südlich von der Stadt wurden früher die Kloakenleitungen von der Infanteriekaserne durch einen Karsttrichter in den Gesteinsgrund hinabgeführt, und das gleiche ist bei dem Abwasser von einem Schweinehof östlich von der Stadt der Fall. Auch ein paar südöstlich von der Stadt belegene Kirchhöfe werden auf ähnliche Weise drainiert. Die unterirdischen Wasserläufe können hierdurch leicht mehr oder weniger starken Verunreinigungen ausgesetzt werden, da keine natürliche Filtrierung, wie in losen Erdschichten, im Kalkstein vor sich gehen dürfte. Die Gefahr einer solchen Verunreinigung ist natürlich sehr groß, da die unterirdischen Wasserläufe miteinander kommunizieren. Im allgemeinen muß es als unzweckmäßig angesehen werden, eine Abwasserleitung anzulegen, ohne gleichzeitig für eine Wasserleitung zu sorgen. Ein Leck an einer Abwasserleitung gibt sich nicht immer zu erkennen, und die Gefahr einer Verunreinigung von Brunnen ist so stets vorhanden. In Visby ist die Gefahr einer solchen infolge der oben geschilderten Verhältnisse natürlich viel größer, als gewöhnlich.

Am 12. Aug. gingen bei der Medizinischen Staatsanstalt Wasserproben aus 6 Brunnen in Visby zur bakteriologischen Untersuchung ein. 5 von diesen lagen unterhalb, 1 oberhalb des Felsenrandes („klinten"). Die Proben kamen in Eis verpackt an.

Die Untersuchung der Wässer auf ihren Bakteriengehalt ergab folgende Zahlen: Brunnen I 1300, II 5200, III 560, IV 400, V 300 und VI 1800 Keime pro Kubikzentimeter. Die kleinste Menge Wasser, in der B. coli nachgewiesen werden konnte, betrug: Brunnen I 2 ccm, II 0,1 ccm, III 2,0 ccm, V 1,0 ccm und VI 0,5 ccm. Was Brunnen IV betrifft, so wurde B. coli nicht aus 50 ccm, der größten Menge, die in Arbeit genommen wurde, erhalten. Als B. coli wurden Bakterien betrachtet, die beweglich waren, sich nach Gram entfärbten, Gelatine nicht verflüssigten, aus Trauben- und Milchzucker Gas bildeten, sowie Säure aus Milch und Lackmusmolke und Neutralrot reduzierten.

Aus Brunnen II wurden nach Fällung mit Eisensulfat Bakterien gezüchtet, die morphologisch, kulturell und in bezug auf Agglutination mit Typhussera sich genau wie die Typhusbazillen der Sammlung der Anstalt verhielten. Dieser Brunnen lag im Hofe eines Hauses, in dem 9 Personen von Darmtyphus befallen worden waren.

Aus allen Brunnen, mit Ausnahme von No. VI, der oberhalb des Felsenrandes lag, wurden Bakterien gezüchtet, die von mehreren Paratyphus B-Sera in ebenso starker Verdünnung agglutiniert wurden, wie die Laboratoriumsstämme der Anstalt. Von den aus Brunnen I und IV gezüchteten Stämmen stimmten mehrere auch kulturell und biologisch mit B. paratyphi B überein. Die Stämme aus den 3 übrigen Brunnen unterschieden sich anfangs von Paratyphus B-Bazillen dadurch, daß sie aus Traubenzucker kein Gas bildeten. Bei fortgesetzter Züchtung trat nach einiger Zeit bei mehreren dieser Stämme geringe Gasbildung auf.

Sie erreichte aber keinen hohen Grad. Milch wurde kaum verändert, Gerinnung trat nie ein. Barsiekow-Nährboden mit Laktose und Lackmus wurde nach einigen Stunden schwach rot oder entfärbt, später wieder blau, ohne Niederschlag. Indolbildung kam nicht vor. Das Verhalten zu den übrigen zuckerhaltigen Nährböden geht aus der folgenden Tabelle hervor:

	Lackmus-molke	Säurebildung aus Maltose	Lävulose	Mannit
I_1	zuerst rot, nach 12 Tagen blau	+++	++	+++
I_3		+++	++	+++
II_4		+++	++	+++
II_8	rot	+	+	+
III_4	„	+	+	+
III_5	„	+	+	+
IV_3	„	+	+	+
IV_{14}	„	+	+	++
V_6	„	+	+	++
V_7	„	+	+	++

Die Stämme aus den Brunnen III, IV und V, sowie der eine aus Brunnen II unterschieden sich von den übrigen nicht nur durch die geringe oder fehlende Gasbildung aus Traubenzucker, sondern auch durch ihre geringe Säurebildung aus Maltose und Lävulose. Ferner fehlte der für Bac. paratyphi B charakteristische Umschlag der Lackmusmolke von Rot in Blau.

Mit dem Stamm III_5, der nach einiger Zeit eine geringe, aber dem Anschein nach konstante Fähigkeit, aus Traubenzucker Gas zu bilden, besaß, wurde nun folgender Versuch angestellt: Von den gut isolierten Kolonien auf einer Agarplatte wurde eine größere Anzahl in flüssigen Traubenzuckeragar übergeimpft. Von den Röhren, welche die geringste Gasbildung aufwiesen, wurden wiederum Platten angelegt und mehrere der aufgegangenen Kolonien in Traubenzuckeragar übertragen. Nach noch einer Wiederholung dieses Verfahrens wurde ein Stamm gefunden, der verschiedene Generationen hindurch, solange er beobachtet wurde, aus Traubenzucker kein Gas bildete. Sonst stimmte er mit Bac. paratyphi B gut überein. Dieser Stamm war somit in die Form übergeführt worden, in der er im Wasser vorkam.

Es erübrigte nun, zu sehen, wie die gefundenen Bakterien sich untereinander und zu typischen Paratyphus B-Bazillen betreffs der Immunitätsreaktionen verhielten. Mit den Stämmen II_4 und III_{15} wurde je 1 Kaninchen mehrere Monate hindurch vorbehandelt. Das erstere lieferte nur schwach agglutinierendes Serum. Alle Wasserstämme wurden in der Verdünnung 1 : 16000, 2 typische Paratyphus B-Bazillen aus der Laboratoriumssammlung 1 : 8000 agglutiniert. Das Serum des mit dem Stamm III behandelten Tieres agglutinierte alle Wasserstämme, auch die nicht gasbildenden, und einen typischen Laboratoriumsstamm von Bac. paratyphus B bis zu einer Verdünnung von 1 : 100000.

Schließlich wurden Komplementbindungsversuche mit Extrakten von 5 Wasserstämmen (I_1, II_4, III_4, IV_3 und V_6) und 1 Laboratoriumsstamm von Bac. paratyphi B ausgeführt. Die Extrakte wurden durch Autolyse von abgewogenen Mengen gewaschener Bazillen hergestellt, wonach die ungelösten Bakterienkörper durch Zentrifugieren entfernt wurden. Hemmung der Hämolyse durch die Extrakte allein trat bei folgenden Mengen in Kubikzentimeter ein: I_1 0,3, II_4 0,4, III_4 0,5, IV_3 0,3, V_6 0,2 und Bac. paratyphi B 0,4. Mit 0,01 ccm Paratyphus B-Serum riefen

folgende Mengen Extrakte vollständige Hemmung hervor: I_1 0,03, II_4 0,02, III_4 0,1, IV_3 0,03, V_6 0,03 und Bac. paratyphi B 0,03. Die eigene Hemmung des Extraktes III_4 war bedeutend schwächer, als die der übrigen. Dies beruht wohl auf einem geringeren Gehalt an wirksamen Körpern. Wenn man dies berücksichtigt, so zeigt der Versuch eine sehr gute Uebereinstimmung zwischen den Bakterien betreffs ihrer Fähigkeit, Komplement zu binden.

Bac. paratyphi B besitzt, wie bekannt, eine sehr starke Virulenz für Meerschweinchen. Sollte diese zufälligerweise abgenommen haben, so läßt sie sich durch wenige Passagen durch Meerschweinchen stark erhöhen. Mit Stamm II_4 wurde dies versucht. 2 Passagen erhöhten seine Virulenz auf $^1/_{100}$ Oese. Auch in dieser Hinsicht besteht völlige Uebereinstimmung mit dem Paratyphus B-Bazillus.

Die Wasserbakterien zeigten somit fast vollständige Uebereinstimmung mit echten Paratyphus B-Bazillen in bezug auf Agglutinabilität und die Fähigkeit, in Verbindung mit Paratyphus B-Serum Komplement zu binden. Auch ihre Virulenz ließ sich leicht auf dieselbe Stufe, wie die des Bac. paratyphi B bringen. Man dürfte also mit Sicherheit annehmen können, daß alle hier oben untersuchten Bakterienstämme aus den Brunnenwässern in Visby wirkliche Paratyphus B-Bazillen waren, wenn sie sich auch gegen gewisse Zuckerarten etwas andersartig verhielten, als die letzteren. Von besonderem Interesse ist es nun betreffs der Identifizierung von Bac. paratyphi B, daß seine Fähigkeit, aus Traubenzucker Gas zu bilden, stark variiert, ja bisweilen sogar vollständig fehlen kann.

Der Befund von Typhusbazillen im Wasser des Brunnens, der dem Hause angehörte, wo 9 Personen an Darmtyphus erkrankt waren, beweist freilich nicht, daß die Erkrankten eben durch diese Bazillen infiziert worden waren. Die Typhusbazillen halten sich im allgemeinen nicht lange im Wasser. Es scheint deshalb wahrscheinlicher, daß die gefundenen Bazillen von einer Verunreinigung des Brunnens durch diese 9 Typhuskranken herrührten. Nichtsdestoweniger ist der Befund von großem Interesse. Er beweist nämlich, wie leicht das Wasser verunreinigt werden konnte. Darauf deutet auch der Befund von Paratyphus B-Bazillen. Ueberhaupt muß es als sehr bedenklich für die Wasserversorgung der Stadt angesehen werden, daß in 5 von 6 untersuchten Brunnen dieser Krankheitserreger gefunden wurde. Daß er öfter nachgewiesen wurde, als der Typhusbazillus, beruht offenbar darauf, daß er dem saprophytischen Dasein besser angepaßt ist, als der letztere. Schließlich stammt wohl auch er jedoch von einem Menschen oder Tiere. Sein Vorkommen gibt deshalb einen guten Fingerzeig, wie leicht und oft die Brunnen in Visby verunreinigt werden können. Man ist vollständig berechtigt, anzunehmen, daß die Brunnen oft auch mit Typhusbazillen infiziert waren, obwohl diese durch ihr rascheres Verschwinden sich dem Nachweis entzogen. Freilich liegt nur betreffs des Brunnens No. 5 der Beweis vor, daß die Paratyphus B-Bazillen keine andauernde, sondern zufällige Verunreinigung waren. Der Brunnen gehörte nämlich zu den 5 am 22. Juni untersuchten. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Paratyphusbazillen zu finden. Das Wasser muß somit nachher verunreinigt worden sein. Wahrscheinlich trifft dasselbe in bezug auf die 4 übrigen Brunnen zu. Dafür scheint mir zu sprechen, daß zu dieser Zeit mehrere Fälle von Paratyphus in Visby vorkamen. So traten in der zweiten Hälfte des Juli 5 Fälle in der Irrenanstalt und 2 in der Stadt auf, so-

wie 1 Fall unter der Mannschaft im Lager auf der Visborger Heide. Außerdem wurde 1 Fall in der ersten Hälfte des Juni gemeldet. Wahrscheinlich entsprachen diese nicht allen vorgekommenen Fällen.

Das zweite Aufflammen der Seuche im Jahre 1916 kann also sicherlich auf Ansteckung durch infiziertes Wasser zurückgeführt werden. Infektion durch Wasser ist schwieriger zu beheben, als Infektion durch Milch. Wenn nicht alle Brunnen geschlossen werden und gekochtes Wasser verteilt wird, ist es ja unmöglich, zu verhindern, daß ungekochtes Wasser zum Trinken u. dgl. verwendet wird.

Der Darmtyphus hörte in Visby auch erst allmählich auf. Während des zweiten Halbjahres 1916 wurden folgende Fälle gemeldet:

16.—31. Juli 8, 1.—15. Aug. 30, 16.—31. Aug. 20, 1.—15. Sept. 9, 16.—30. Sept. 4, 1.—15. Okt. 12, 16.—31. Okt. 31, 1.—15. Nov. 7, 16.—30. Nov. 1, 1.—15. Dez. 1, 16.—31. Dez. 0.

Epidemiologische Studien über Diphtherie.

[Aus der epidemiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Kristiania (Oberarzt Dr. med. Y. Ustvedt).]

Von **Peter M. Holst**, Assistenzarzt.

Diphtherie kommt in Norwegen jederzeit vor. Weshalb die Krankheit aber bisweilen nur sporadisch auftritt, während sie sonst zu größeren Epidemien auflodern kann, in deren Auftreten man sogar eine gewisse Gesetzmäßigkeit sehen will (Aaser), darüber weiß man noch nicht viel mehr als Sydenham, der die Ursache Veränderungen in dem Innern der Erde, „in ipsis visceribus terrae", zugeschrieben hat.

Um nun Licht in diese epidemiologischen Rätsel zu bringen, habe ich eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, deren Mitteilung hoffentlich nicht ohne Interesse sein wird.

Die große Verbreitung des Diphtherievirus in den Orten und zu den Zeiten, in welchen die Seuche auftritt, ist durch zahlreiche Untersuchungen konstatiert worden. In Kristiania wurde dieses Verhältnis von Geirsvold, Ustvedt und Leegaard untersucht[1]). Wo die Krankheit aber nicht auftritt, scheinen auch die Bazillen seltener vorhanden zu sein. So konnte Ustvedt unter 86 Schulkindern im Bezirke Toten, wo die Krankheit seit Jahren nicht aufgetreten war, und unter 53 Schulkindern im Bezirke Spydeberg, wo in der letzten Zeit einzelne Fälle vorgekommen waren, keinen einzigen Bazillenträger nachweisen, und während Kober in einer Sammelstatistik 7 Proz. Bazillenträger unter Individuen fand, die keine Verbindung mit Diphtheriepatienten hatten, konnte er bei eigenen Untersuchungen nur 2,5 Proz. finden.

Um ein Maß für die Verbreitung der Diphtheriebazillen zu erhalten, habe ich eine Reihe ähnlicher Untersuchungen vorgenommen.

---

1) Geiersvold fand Diphtheriebazillen bei 9,2 Proz. von 967, Ustvedt bei 4,5 Proz. von 4277 und Leegaard bei 2 Proz. von 341 gesunden Schulkindern.

Im Sommer 1916 habe ich unter 385 Rekruten auf dem Exerzierplatze Elvegaardsmoen im nördlichen Norwegen 8 Bazillenträger nachgewiesen. Bei der Untersuchung von 189 Soldaten aus Bergen und Söndfjord im Herbst 1916 fand ich 2 Bazillenträger, während ich im Winter 1917 unter 163 Patienten in dem Reichshospital in Kristiania 5 Bazillenträger nachwies. Dagegen war unter 355 Schulkindern in der kleinen Stadt Horten im Februar 1918 nur ein einziger Bazillenträger aufzuspüren, ein Resultat, das deshalb bemerkenswert ist, weil diese Stadt, in welcher seit vielen Jahren nur 1—2 Diphtheriefälle jährlich vorgekommen waren, vor der Untersuchung mehrere Monate hindurch von einer größeren Epidemie heimgesucht worden war, die aber bei der Untersuchung in deutlichem Abnehmen war, so daß nur 1—2 Fälle wöchentlich zur Behandlung kamen. Ob die Abwesenheit von Bazillenträgern auf das Verschwinden des Ansteckungsstoffes hindeutet, oder ob sie ein Zeichen dafür war, daß die Seuche nicht lange genug gedauert hatte, um die Bazillen allgemein auszubreiten, müssen weitere Untersuchungen unter ähnlichen Verhältnissen entscheiden.

Die 8 Bazillenträger auf Elvegaardsmoen kamen alle aus Orten, wo kürzere oder längere Zeit, bis zu 9 Monaten, vorher einzelne Diphtheriefälle vorgekommen waren. Zur Zeit der Untersuchung waren die Soldaten seit 6 Wochen auf dem Exerzierplatz, wo ein einzelner, zweifelhafter Diphtheriefall eben zur Behandlung gelangt war. Die 5 Bazillenträger im Reichshospital kamen auch aus Orten, wo die Krankheit erst in der letzten Zeit aufgetreten war.

Daß ich unter den Untersuchten nicht eine größere Anzahl Bazillenträger fand, hat wahrscheinlich seinen Grund darin, daß die Soldaten auf Elvegaardsmoen und auch diejenigen aus Söndfjord wenigstens teilweise aus Orten gekommen waren, wo Diphtherie in der letzten Zeit nicht aufgetreten war. Es sei aber hervorgehoben, daß meine Zahlen nur als Minimalwerte zu betrachten sind, da sie nur auf einer einzigen Untersuchung jeder Person beruhen, was leicht ein Uebersehen einzelner Bazillenträger mit sich führen kann.

Um die gefundenen Bazillen zu identifizieren, habe ich mich in den meisten Fällen nur auf das mikroskopische Aussehen beschränkt. 4 Stämme habe ich in Reinkultur gezüchtet; sie bildeten alle Säure. 3 waren toxinbildend und wurden von spezifischem Serum agglutiniert, während der 4. weder toxinbildend noch agglutinabel war.

Die zahlreichen Untersuchungen über die Häufigkeit der Diphtheriebazillenträger zeigen, daß jedenfalls an den Orten, wo Diphtherie zur Zeit vorkommt oder vor kurzer Zeit vorgekommen ist, gewöhnlich mehrere Prozent von allen Individuen die Bazillen im Rachen beherbergen. Es muß deshalb großes Erstaunen erwecken, daß die Krankheit sich nicht weit mehr verbreitet, als dies der Fall ist, und zwar um so mehr, weil zahlreiche Untersuchungen festgestellt haben, wie leicht der Ansteckungsstoff von dem Kranken auf seine Umgebung übergeführt wird. So fand Kober Diphtheriebazillen bei 8 Proz., Ustvedt bei 14—21 Proz. und Scheller bei 38 Proz. der Umgebungen des Kranken, ja, der letzte Verfasser hat sogar in 3 untersuchten Familien, wo ein Mitglied Diphtherie hatte, früher oder später Diphtheriebazillen bei sämtlichen Mitgliedern gefunden, ohne daß diese Symptome der Krankheit darboten. — Auch Ustvedt fand, gleichzeitig mit Scheller, während der Diphtherieepidemie in Kristiania 1905 durch Untersuchungen, die nicht publiziert sind, die ich aber mit seiner Er-

laubnis mitteile, eine Anzahl mit Diphtherie infizierter Familien, wo die gesunden Mitglieder, bis zu 5 Personen, bei gleichzeitiger Untersuchung alle Diphtheriebazillen trugen, obgleich er in anderen Familien mit bis zu 10 Mitgliedern, wo auch ein Fall von Diphtherie vorgekommen war, keinen einzigen Bazillenträger nachweisen konnte.

Es ist nach diesen Untersuchungen nicht leicht zu erklären, warum in der überwiegenden Anzahl von Fällen nur 1 Mitglied der Familie von der Krankheit befallen wird, während die übrigen ihrem Schicksal entgehen [Gottstein fand, daß dies der Fall war in 90,3 Proz. von 719 untersuchten Familien[1])].

Conradi erklärt dies damit, daß die Diphtheriebazillen, die man in der Umgebung des Kranken findet, aus irgendeinem Grunde ihre Virulenz verloren haben. Trotz der Untersuchungen, die von ihm selbst und von anderen ausgeführt worden sind, aus denen hervorgeht, daß die von den gesunden Umgebungen eines Diphtheriekranken, den sogenannten „Nebenträgern“, isolierten Diphtheriebazillen jedenfalls in den meisten Fällen für Meerschweinchen virulent sind, behauptet er, daß sie den Menschen gegenüber avirulent sind und daß nur die Bazillenträger, welche die Krankheit wirklich durchgemacht haben, die sogenannten „Hauptträger“, für ihre Umgebung gefährlich sind.

Um die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Individuen der Diphtherie gegenüber zu untersuchen, habe ich in dem Blute von ca. 100 verschiedenen Personen Antitoxinbestimmungen gemacht.

Für die quantitative Antitoxinbestimmung habe ich die Römersche Intrakutanmethode benutzt. Dieselbe wird in der Weise ausgeführt, daß man oberflächlich in die Haut eines Meerschweinchens eine bestimmte Toxinmenge und das zu untersuchende Serum spritzt. Indem man die Serummenge variiert, kann man den Punkt genau bestimmen, wo das Toxin von dem Antitoxin neutralisiert wird. Wird das Toxin nicht neutralisiert, so sieht man nach 24—48 Stunden eine lokale Nekrose an der Stelle, wo die Einspritzung gemacht ist. Man kann mit dieser Methode minimale Antitoxinmengen, angeblich bis zu 0,000025 I.E., bestimmen.

Ich habe mit dem mir zur Verfügung stehenden Toxin keine kleineren Antitoxinmengen als 0,0004 I.E. pro 1 ccm Serum bestimmen können. Wenn ich der Kürze wegen im folgenden angebe, daß das Serum kein Antitoxin enthält, so meine ich damit nur, daß es so viel wie 0,0004 I.E. nicht enthält.

Bei meinen Arbeiten mit der Intrakutanreaktion bin ich auf eine meines Wissens bisher unbekannte Fehlerquelle gestoßen. Es zeigte sich nämlich, daß einzelne Sera von Menschen und Tieren (z. B. Rindern), wenn sie intrakutan auf Meerschweinchen gespritzt werden, die Fähigkeit haben, Nekrosen zu veranlassen, die Toxinnekrosen wenigstens makroskopisch völlig gleichen[2]). Diese toxische Substanz ist mit gesättigtem Ammoniumsulfat oder Alkohol nicht fällbar und wird durch Kochen nicht zerstört, wohl aber etwas geschwächt. Sie ist nicht dialysierbar.

Von 31 Seris von Personen zwischen 15 und 45 Jahren, die nicht krank waren, oder die an verschiedenen Leiden, wie Typhus abdominalis, Angina und Tuberkulose, litten, aber nicht bei der Untersuchung oder kurz vorher Diphtherie hatten, enthielten 29 kein Antitoxin, während

---

1) Zitiert nach Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl.

2) Diese Tatsache ist bekannt. Vgl. z. B. Kolle-Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie. 4. Aufl. Bd. 1. S. 164. (Red.).

2 Sera kleine Antitoxinmengen (weniger als 0,01 I.E. pro 1 ccm Serum) enthielten.

Dieses Resultat stimmt mit den Untersuchungen von Karasawa und Schick, B. Hahn und anderen nicht überein. Diese Autoren geben an, vielfach größere Antitoxinmengen bei einem sehr großen Teil der untersuchten, normalen Individuen gefunden zu haben (B. Hahn bei 14 von 20 untersuchten Personen zwischen 20 und 40 Jahren).

Bei Diphtheriekranken mit Rachenaffektion und Fieber konnten Karasawa und Schick, B. Hahn, Beyer und andere dagegen die Gegenwart von Antitoxin nicht konstatieren, während sie in dem weiteren Verlauf der Krankheit variierende Antitoxinmengen nachwiesen.

In 19 Fällen leichterer und schwererer Diphtherie habe auch ich während der ersten 3–4 Tage Antitoxin in dem Blute nicht finden können. — Weil nur einzelne, ganz leichte Diphtheriefälle nicht sofort mit Serum gespritzt werden, wenn sie zur Behandlung kommen, hatte ich nur in wenigen Fällen Gelegenheit, zu untersuchen, ob und wie lange das von dem Körper selbst gebildete Antitoxin sich im Blute nachweisen läßt.

In 9 leichten Diphtheriefällen fand ich in Blutproben, die 9—40, in 1 Falle schon 6 Tage nach dem Anfang der Krankheit entnommen worden waren, immer Antitoxinmengen zwischen 0,0004—0,02 I.E. pro 1 ccm. In 1 Falle war das Antitoxin am 25. Tage verschwunden, fand sich aber in einer Blutprobe vom 45. Tage wieder. In 3 Fällen ohne Belag konnte ich während des Hospitalaufenthaltes, der jedoch nur 2—3 Wochen dauerte, überhaupt kein An itoxin nachweisen. Da die leichtesten Diphtheriefälle nur ausnahmsweise in dem Krankenhause mehr als 2–3 Wochen bleiben, habe ich bei diesen Patienten leider keine Gelegenheit gehabt, den Antitoxingehalt des Blutes längere Zeit zu kontrollieren. Ich habe dagegen dieses Verhältnis bei einigen Patienten untersucht, die an schwereren Formen der Diphtherie litten und nach der Serumbehandlung längere Zeit im Krankenhause verweilten.

Die Tabelle zeigt, daß Antitoxin sich in dem Blute in 4 Fällen nicht nachweisen ließ, während ich in 9 Fällen zwischen 0,0004—0,18 I.E. pro 1 ccm fand.

Name und Alter	Erkrankt	Untersucht	Antitoxin, I.E. pro 1 ccm Serum	Anmerkungen
T. S. 17 Jahr	25. Mai	8. Okt.	0,01—0,002	27. Mai mit 30000 I.E. intramuskulär, 28. Mai m. 20000 intravenös gespritzt
G. O. 17 „	21. Aug.	10. Okt.	0,002—0,0005	25. Aug. mit 50000 I.E. intramuskulär
A. T. 16 „	22. Aug.	24. Okt.	0,18—0,04	30. Aug. „ 30000 „ „
F. G. 9 „	7. Sept.	24. Okt.	÷	9. Sept. „ 6000 „ „
O. N. 10 „	18. Aug.	24. Okt.	0,0004—0,0005	26. Aug. „ 30000 „ „
E. T. 10 „	3. Sept.	24. Okt.	÷	5. Sept. „ 40000 „ „
L. B. 8 „	14. Sept.	24. Okt.	0,01 -0,002	16. Sept. „ 30000 „ „
R. V. 9 „	4. Okt.	11. Nov.	0,0004—0,0005	6. Okt. „ 20000 „ „ 7. Okt. mit 8000 intravenös
G. Ø. 13 „	9. Okt.	11. Nov.	÷	11. Okt. mit 4000 I.E. intramuskulär
S. Y. 27 „	27. Sept.	12. Nov.	0,18—0,04	28. Sept. „ 4000 „ „
G. T. 22 „	10. Okt.	12. Nov.	0,04—0,01	12. Okt. „ 20000 „ „
S. K. 20 „	11. Okt.	12. Nov.	÷	12. Okt. „ 20000 „ „ 13. Okt. mit 10000 intravenös
K. J. 20 „	8. Okt.	12. Nov.	0,002- 0,001	10. Okt. mit 30000 I.E. intramuskulär 11. Okt. mit 20000 intravenös

Ob in diesen Fällen das nachgewiesene Antitoxin von dem Organismus selbst stammt, oder ob es das eingespritzte Antitoxin ist, läßt sich nicht entscheiden. Durch zahlreiche Untersuchungen ist konstatiert worden, daß das Antitoxin, welches dem gesunden Organismus künstlich zugeführt wird, in verhältnismäßig kurzer Zeit, Maximum 27 Tage, wieder verschwunden ist (J. H. Smith u. a.). Es ist aber deshalb nicht ohne weiteres klar, daß der diphtheriekranke Organismus das künstlich zugeführte Antitoxin ebenso schnell ausscheidet, und daß man das Antitoxin, welches sich in vielen Fällen in dem Blute serumbehandelter Diphtheriepatienten nach 4 Wochen und noch längerer Zeit nachweisen läßt, als von dem Organismus selbst durch aktive Immunisierung gebildet auffassen darf.

Jedenfalls zeigt sich, daß, während man bei Individuen, die keine Diphtherie haben oder kürzlich hatten, in der großen Mehrzahl der Fälle Antitoxin nicht nachweisen kann, der Nachweis von Antitoxin bei solchen, die Diphtherie vor kurzem hatten, in den meisten Fällen tatsächlich möglich ist. Daß ich Antitoxin nicht nach einer Diphtherieinfektion in allen Fällen habe nachweisen können, läßt sich durch den Umstand erklären, daß die Intrakutanreaktion mit dem zu meiner Disposition stehenden Toxin nicht weniger als 0,0004 I.E. pro 1 ccm Serum nachweisen kann.

Zur Tabelle ist weiter zu bemerken, daß M. Beyer bei einigen Diphtheriepatienten und -rekonvaleszenten den Antitoxingehalt des Blutes untersucht hat. Er glaubt, die Beobachtung gemacht zu haben, daß Antitoxin nach 4—6 Wochen sich nicht mehr nachweisen ließe, wenn die Patienten schon 1—2 Tage nach Anfang der Krankheit gespritzt waren, während man große Antitoxinmengen fand, wo die Patienten erst am 5.—6. Krankheitstage gespritzt worden waren.

Meine Untersuchungen sind leider zu unbedeutend, um auf sie eine Regel aufzustellen. Obgleich die Tabelle ergibt, daß die Erfahrungen Beyers nicht bestätigt wurden, liegt doch der Gedanke nicht fern, daß die aktive Immunisierung, welche dem Organismus vielleicht unter anderen Umständen eine länger dauernde Immunität verschaffen kann, von einer Antitoxinspritzung im Anfange der Krankheit coupiert und überflüssig gemacht werden kann.

Um dieses Verhältnis näher zu beleuchten, habe ich einige Krankengeschichten aus den Jahren gleich nach der Einführung des Diphtherieserums und von 1916—17 aus der epidemiologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Kristiania durchgesehen.

Von 1000 Patienten, die 1895—97 mit Diphtherie ins Krankenhaus kamen, hatten 2,5 Proz. die Krankheit früher gehabt und waren vorher nicht mit Serum behandelt worden.

Von 1000 Diphtheriepatienten, die 1916—17 in der Epidemieabteilung behandelt wurden, hatten 6,3 Proz. die Krankheit früher gehabt. Die Reinfizierten waren fast alle während der erstmaligen Infektion in dem Krankenhaus mit Serum behandelt. Die Zahl 2,5 Proz. ist wahrscheinlich zu groß, weil die Angaben, welche die Kranken 1895—97 über frühere Infektionen machten, nur auf die klinischen Diagnosen gestützt waren, während die von 1916—17 größtenteils bakteriologisch sichergestellt waren.

Während das durchschnittliche Alter der Personen, die 1895—97 mit Diphtherie reinfiziert wurden, 21 Jahre war, und das durchschnittliche Alter, in dem sie ihre erste Infektion hatten, 11 Jahre war, be-

trugen 1916—17 die entsprechenden Zahlen 12 und 8 Jahre, was möglicherweise eine Verkürzung der durch die Krankheit erworbenen Immunität andeutet.

Man kann diese Zahlen natürlich nicht ohne weiteres als ein Resultat der Diphtherieserumtherapie auffassen, da mehrere Ursachen dabei eine Rolle spielen können. So könnte man sich denken, daß gegen Ende des vorigen Jahrhunderts das Diphtherievirus einen anderen Charakter, Virulenz oder genius epidemicus als heutzutage hatte, und daß die Krankheit deshalb eine länger dauernde Immunität zurückließe. Dies ist aber völlig hypothetisch. Auch muß hervorgehoben werden, daß Kristiania in den 2 letzten Dezennien von ebenso großen Diphtherieepidemien wie in den Jahren 1895—97 heimgesucht worden ist. So war die durchschnittliche jährliche Diphtheriemorbidität in der 15-jährigen Periode von 1880—94 5,3 Prom., während sie 1901—15 5,2 Prom. betrug. Die Bevölkerung konnte also aus diesem Grunde damals nicht mehr als jetzt der Krankheit gegenüber immun sein.

Man könnte sich weiter denken, daß die Diphtheriemorbidität im Jahre 1916, wo sie 3,6 Prom. betrug, eine größere Infektionsgefahr bewirkte, und damit auch eine größere Anzahl von Reinfektionen veranlassen konnte als die Morbidität 1895—97, wo sie nur 1,9 Prom. betrug. Auf dieses Verhältnis kann man aber kein großes Gewicht legen, denn 1889 betrug die Diphtheriemorbidität 8,9 Prom., während die Zahl der Reinfektionen, wenn auch nur auf 500 Patienten berechnet, nicht mehr als 1,6 Prom. von den Erkrankten betrug. Das durchschnittliche Reinfektionsalter war für diese Individuen 19¼ Jahre, während sie die erste Infektion in dem Durchschnittsalter von 11 Jahren hatten.

Man kann sich endlich vielleicht vorstellen, daß für die Infektion besonders disponierte Leute infolge der Serumbehandlung ihre Erstinfektion überstehen, später aber reinfiziert werden, während sie früher an der Krankheit starben. Sieht man doch öfters, daß auch Leute, die eine leichte Diphtherie überwunden haben, nicht selten nach ganz kurzer Zeit reinfiziert werden, und daß diese Reinfektion nicht besonders malign ist, da sie oft ohne Serumbehandlung überwunden wird.

Es scheint mir daher gar nicht unmöglich, daß die Serumtherapie die Ursache der vergrößerten Anzahl der Reinfektionen ist.

Was die Ursache der Diphtherieimmunität anbelangt, so liegt a priori nahe, sie als auf einem Antitoxinüberschuß beruhend aufzufassen, was aber schwerer zu beweisen ist.

Die Sache ist leicht zu verstehen, wenn man, wie Kleinschmidt, ein Serum mit einem Antitoxingehalt von 10 I.E. pro 1 ccm demonstrieren kann. Die Frage liegt aber anders, wenn man überhaupt kein Antitoxin nachweisen kann, oder wenn die Antitoxinmengen so klein sind, wie in den Seris, die ich untersucht habe, wo sie in keinem Falle mehr als 0,34 I.E. pro 1 ccm ausmachten.

Welche Antitoxinmengen man dem Organismus zuführen muß, um sichere Diphtherieimmunität zu erlangen, ist noch nicht sicher festgestellt. Während z. B. Marx behauptet, daß 250 I.E. genügen, meinen andere, daß größere Dosen notwendig sind. Marx erwähnt, daß bei Tieren experimentell 0,004 I.E. pro Gramm Körpergewicht prophylaktisch „bei schwerster Infektion" genügen. Wenn man von dieser Zahl ausgeht, und wenn man rechnet, wozu man jedoch nicht völlig berechtigt ist, daß diese Antitoxinmenge gleichmäßig im Körper verteilt ist,

beträgt auch der Antitoxingehalt pro 1 ccm Serum 0,004 I.E. oder so viel, wie ich in vielen untersuchten Blutproben gefunden habe.

Weiter ist zu bemerken, daß J. H. Smith eine Antitoxinmenge von 0,08 I.E. pro 1 ccm Serum bei einem Individuum fand, das man bei der Untersuchung als immun betrachten mußte, nämlich 20 Tage, nachdem es subkutan mit 9000 I.E. gespritzt war, einer Dose, welche nach allgemeiner Auffassung vielfach größer ist, als es für den prophylaktischen Gebrauch nötig ist.

Denkt man sich, daß der Antitoxingehalt des Blutes der eingespritzten Menge proportional ist, so wird 0,0004 I.E., der kleinste Blutantitoxingehalt, den ich gefunden habe, wie in dem Falle J. H. Smiths umgerechnet einer Antitoxindose von 45 I.E. entsprechen, einer Menge, die man zwar nicht als prophylaktisch genügend betrachten kann, die aber doch wenigstens sich den 60 I.E. sehr nähert, die v. Behring anfänglich für genügend hielt.

Obgleich man auf diese Weise nicht sicher beweisen kann, daß die Immunität auf einem Ueberschuß von Antitoxin im Organismus beruht, glaube ich doch, daß man mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgehen kann, daß sogar die Gegenwart von sehr kleinen Antitoxinmengen bei dem betreffenden Individuum ein gutes Symptom genereller Immunität ist, indem es bei dem größten Teil der Personen nachgewiesen werden kann, die, nach allem zu schließen, für die Krankheit unempfänglich sind, nämlich Diphtherierekonvaleszenten und Leute, welche die Krankheit kürzlich hatten, während man es bei den meisten anderen nicht nachweisen kann.

Ich habe deshalb im folgenden die Antitoxinbestimmung als Maß der generellen Diphtherieimmunität benutzt.

Um die Ursache nachzuweisen, daß so wenige von den Umgebungen eines Diphtheriepatienten die Krankheit bekommen, obgleich so viele von ihnen Diphtheriebazillen im Rachen tragen, habe ich eine Reihe von

Antitoxin in Bazillenträgerseris.

Name und No.	I.E. pro 1 ccm	Anmerkungen
1. K. S.	0,004—0,002	Diphtherie vor 6—7 Jahren
2. F. S.	0,004—0,003	Keine Diphtherieanamnese, auch bei den Umgebungen nicht
3. P.	0,004—0,003	Keine Diphtherieanamnese, auch bei den Umgebungen nicht
4. G.	÷	Keine Diphtherieanamnese, auch bei den Umgebungen nicht
5. H.	0,004—0,005	Vater eines Diphtheriepatienten
6. An.	÷	Chronische purulente Rhinitis; „larvierte“ Diphtherie?
7. R.	÷	Im Zimmer mit einem Diphtheriepatienten zusammengelegt
8. J.	÷	Mutter eines Diphtheriepatienten
9. F.	÷	Diphtherie 7. Sept. Untersucht 24. Okt.
10. E.	÷	Keine Diphtherieanamnese, auch bei den Umgebungen nicht
11. A.	0,0005—0,002	Keine Diphtherieanamnese, auch bei den Umgebungen nicht
12. K.	0,001	Pflegerin eines Diphtheriepatienten
13. G.	÷	Diphtherie 9. Okt. 11. November untersucht

Antitoxinbestimmungen bei Bazillenträgern und bei der gesunden Umgebung von Diphtheriepatienten gemacht.

Die früheren Antitoxinuntersuchungen in Bazillenträgerseris sind fast alle bei Kindern gemacht worden (Otto, Kleinschmidt). Die untersuchten Sera haben teils Antitoxin nicht, teils ganz große Mengen, 0,05—2,5 I.E. pro 1 ccm Serum enthalten (Kleinschmidt). Die von mir untersuchten 13 Sera stammen meistens von erwachsenen Personen.

Es geht aus der Tabelle hervor, daß ich in ungefähr der Hälfte der Fälle Antitoxin nachgewiesen habe. Nie habe ich jedoch so große Mengen, wie Otto und Kleinschmidt (in ähnlichen Seris) gefunden. Ich habe auch nicht die Erfahrung Ottos bestätigen können, daß man bei Individuen, die nach der Diphtherieinfektion ihre Bazillen längere Zeit behalten, große Antitoxinmengen finden kann.

Wo man also in dem Blute der Bazillenträger Antitoxin wirklich findet, spricht nach meiner Meinung die Wahrscheinlichkeit für die Gegenwart eines Antitoxinüberschusses im Organismus, der diese Individuen ihren eigenen Diphtheriebazillen gegenüber immun macht. Im Gegensatz zu dieser Auffassung behauptet Conradi die Avirulenz der Diphtheriebazillen, die man bei Leuten findet, die Diphtherie nie hatten, den sogenannten „Nebenträgern", und daß man sie als menschenpathogen nicht auffassen dürfe, wenn sie auch für Meerschweinchen pathogen sind.

Es ist in der Tat auch nicht in allen Fällen leicht, zu entscheiden, ob Diphtheriebazillen menschenpathogen sind. Erwiesen ist dies aber, wenn man die Bildung von Toxin nachweisen kann, dessen Wirkung man auf Menschen zu demonstrieren imstande ist. Weder Conradi noch andere haben — meines Wissens — die von „Nebenträgern" isolierten Diphtheriestämme in dieser Weise untersucht. Ich selbst habe leider nicht Gelegenheit gehabt, dies in mehr als 4 Fällen zu versuchen.

Man untersucht die Toxinbildung, indem man die reingezüchteten Diphtheriebazillen in Bouillon aussät und nach 2—3 Wochen, z. B. mit Toluol, tötet, wonach die Wirkung der Kultur auf Meerschweinchen untersucht wird. Will man die Toxinwirkung auf Menschen untersuchen, so geschieht dies mittels der Reaktion von Schick, die nur der von Römer auf Menschen angewendeten entspricht. Die getötete Bouillonkultur wird, wenn Toxin gebildet ist, nach 24—48 Stunden an der Stelle der Einspritzung eine oberflächliche Nekrose oder eine persistierende Infiltration verursachen.

3 von meinen Stämmen, die alle von Bazillenträgern stammten, in deren Blute ich Antitoxin nachweisen konnte, zeigten sich, auf diese Weise untersucht, als menschenpathogen, während der 4. Stamm Toxin nicht bildete. Es sei noch erwähnt, daß dieser 4. Stamm, obgleich er säurebildend war und morphologisch von Diphtheriebazillen sich nicht unterscheiden ließ, im Gegensatz zu den anderen 3 Stämmen, sich von spezifischem Serum nicht agglutinieren ließ, und daß er von einem Individuum stammte, in dessen Blut ich Antitoxin nicht nachweisen konnte. Ich glaube deshalb, daß dieser Stamm kein echter Diphtheriebazillus war, oder daß er „avirulent" war — wenn man diesen Ausdruck vorzieht.

Von meinen Toxin bildenden Stämmen stammte 1 von einem 14-jährigen Knaben, der Diphtherie 6—7 Jahre vorher hatte, und den Conradi also als „Hauptträger" auffassen würde. Der 2. Bazillenträger, ein 25-jähriges Mädchen, gab an, daß sie vor 10 Jahren einmal

mit einem Diphtheriepatienten zusammengetroffen sei. Bei der ersten Untersuchung im Januar 1917 war sie in der inneren Abteilung „B“ des Reichshospitals zu Kristiania. Ihre Diphtheriebazillen bildeten Toxin und die Blutuntersuchung zeigte einen Antitoxingehalt zwischen 0,003 bis 0,004 I.E. pro 1 ccm. Im Oktober wurde sie als Bazillenträgerin in die epidemiologische Abteilung des städtischen Krankenhauses eingelegt. Sie war vorher einige Monate in einer Anstalt für unverheiratete Mütter gewesen, wo zur Zeit ihrer Einlegung 3 Diphtheriefälle aufgetreten waren. Eine andere Infektionsquelle wurde nicht gefunden. Sowohl im Reichshospital wie im städtischen Krankenhause war ihr Rachen etwas röter als normal, und sie behauptete, daß sie mehrere Jahre an „Rachenkatarrh“ gelitten hatte. Ihr Blut zeigte im Oktober ungefähr denselben Antitoxingehalt wie im Januar.

Wenn man auch behaupten kann, daß diese Bazillenträgerin an larvierter Diphtherie leide, oder daß die Bazillen, die sie im Oktober im Rachen hatte, nicht dieselben wie im Januar waren, und daß ihre Hausgenossen vielleicht aus einer ganz anderen Quelle infiziert waren, scheint es mir doch sehr wahrscheinlich, daß hier wirklich ein Fall von Ansteckung durch einen „Nebenträger“ vorliegt. — Weder der 3. Bazillenträger, ein 50-jähriger Mann, noch der 4., ein 19-jähriges Mädchen, das die nicht toxinbildenden Bazillen hatte, wußten, jemals in Berührung mit Diphtheriepatienten gewesen zu sein.

Obgleich ich, wie angeführt, nur in 4 Fällen, Anlaß hatte, die Bazillen der Bazillenträger auf Toxinbildung zu untersuchen, glaube ich doch, daß man die Theorie von der Avirulenz der „Nebenträger“-Bazillen bei dem Nachweise von Antitoxin in dem Blute bei den gesunden Umgebungen der Diphtheriekranken indirekt widerlegen kann, da die oben zitierten Untersuchungen dargelegt haben, daß diese Personen sehr oft Bazillenträger sind, und daß man damit gleichzeitig eine Erklärung für die Immunität dieser Personen erhalten würde.

Ich habe deshalb in 20 Fällen, durchschnittlich 4—5 Tage nach dem Auftreten der Krankheit, Antitoxinbestimmungen in dem Blute einer dem Kranken nahestehenden Person, Vater oder Mutter, gemacht, von denen keiner angeblich jemals Diphtherie hatte. In 11 Fällen habe ich einen Antitoxingehalt zwischen 0,0004—0,34 I.E. pro 1 ccm Serum gefunden.

Obgleich bei der Mehrzahl dieser Individuen bei einer einzelnen Untersuchung keine Diphtheriebazillen gefunden wurden, schreibe ich diesem Resultate doch wenig Bedeutung zu, weil es bewiesen ist, daß man mittels genauerer Proben den Ansteckungsstoff in einer großen Anzahl der Fälle finden kann.

Die Gegenwart von Antitoxin im Blute eines größeren Teiles der Umgebungen des Diphtheriekranken spricht nach meiner Auffassung entschieden gegen die Behauptung Conradis. Es scheint mir im Gegenteil wahrscheinlich, daß die infizierten Umgebungen des Kranken infolge eines generellen Immunisierungsprozesses von der Krankheit verschont werden. Wenn auch dies eine naheliegende Erklärung ist, wo man in der Tat Antitoxin nachweisen kann, vermißt man doch eine Erklärung für die Immunität bei den Bazillenträgern und den Umgebungen eines Kranken, die, trotz Mangels an Antitoxin, die Krankheit nicht bekommen. Besser aber, als zur Theorie Conradis zu greifen, scheint mir die Erklärung, daß das Blut vielleicht doch Antitoxin enthält, das man mittels feinerer Methoden nachweisen kann, oder das an die Zellen gebunden ist — sein Auftreten im Blute ist ja nur

die eine Seite der Sache —, oder man kann sich endlich die Gegenwart einer lokalen Rachenimmunität denken.

Will man zum Schlusse auf Grundlage der hier entwickelten Ansichten den Versuch machen, eine Theorie über die Ursachen der Wellenbewegungen in den Diphtherieepidemien zu bilden, so wird man leicht zu der Auffassung kommen, daß das Aufhören der Diphtherieepidemien auf einer Immunisierung der Bevölkerung beruht. Nur die wenigsten Menschen scheinen dauernd oder im Augenblick für die Krankheit disponiert zu sein, während sehr viele infiziert werden und ihre Infektion ohne Symptome überstehen. Diphtherie scheint in dieser Hinsicht der Tuberkulose zu ähneln. — Nach kürzerer oder längerer Zeit verschwindet die Immunität, und der Weg öffnet sich für eine neue Diphtherieepidemie. Wenn man sich denkt, daß die Immunität der Bevölkerung nach einer Epidemie eine Durchschnittsdauer von ca. 20 Jahren hat, so kann man damit auch die Gesetzmäßigkeit in der Diphtherieepidemiologie erklären.

Literatur.

Aaser, P., Lærebog i intern medicin. I. halvbind. Kjøbenhavn 1915.
v. Behring, Deutsch. med. Wochenschr. 1894. No. 46.
Beyer, M., Ebenda. 1912. No. 50.
Conradi, H., Vorarbeiten zur Bekämpfung der Diphtherie. Jena 1913.
Geirsvold, M., Tidsskrift f. D. n. lægeforening 1903.
Hahn, B., Deutsch. med. Wochenschr. 1912. No. 29.
Kleinschmidt, H., Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. Bd. 3. 1914.
Kober. M., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 31. 1899.
Karasawa u. Schick, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72. 1910.
Leegaard, F., Tijdsskr. f. D. n. lægeforening 1913.
Loos, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 42.
Marx, E., Diagnostik, Serumtherapie usw. der Infektionskrankh. 3. Aufl. Berlin 1914.
Otto, R., Deutsch. med. Wochenschr. 1914. No. 11.
Scheller, Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Originale. Bd. 40. 1905. Heft 1.
Smith, J. H., Communications de l'Institut sérothérapique de l'Etat Danois. T. 2. 1908. og the Journ. of Hyg. Vol. 7. No. 2. April 1907.
Ustvedt, V., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 54. 1906.

Zur Lebensdauer der Choleravibrionen.

[Aus dem Bakteriologischen Institut der Universität in Budapest (Direktor: Prof. H. Preisz).]

Von Privatdozent Dr. **L. Gózony.**

Mit 2 Figuren im Text.

Nach Beobachtungen Zlatogorofs haben Choleravibrionen, welche sich längere Zeit im Newawasser befanden, ihre Agglutinierbarkeit verloren. Um dies zu kontrollieren, habe ich teils in Donauwasser, teils in eine Mischung von 1 : 2, bzw. 1 : 1 einer 1-proz. Peptonlösung und Donauwasser Choleravibrionen verimpft, die dem ersten Falle aus Mohács während der Epidemie des Jahres 1910 entstammten (vom 10. Okt. 1910). Damals hatte sich jedoch die Zahl der täglichen Untersuchungen

in einem Maße gemehrt, daß ich die Versuche nicht fortsetzen konnte und die genannten Kulturen in Vergessenheit gerieten.

Erst am 23. April 1912, also nach 1½ Jahren, gelangten die aufbewahrten Peptonwasserkulturen wieder in meine Hände, und da machte ich die Beobachtung, daß in der Mischung von Pepton- und Donauwasser zu gleichen Teilen die Vibrionen noch immer lebten, sich in frischen Agarzüchtungen vollkommen charakteristisch verhielten und mit dem mir damals noch zur Verfügung stehenden agglutinierenden Serum von 80000-fachem Titer, welches zudem gerade mit diesem Stamme gewonnen wurde, bis zum Endtiter agglutiniert wurden.

Ich habe diese Kultur auch weiterhin beobachtet, und zwar um so mehr, als es Angaben gibt, wonach die Vibrionen auf Gelatine 6—7 Monate, auf Agar 2 Jahre leben; darüber aber, wie lange Zeit sie im Peptonwasser am Leben bleiben, fand ich keinerlei Daten.

Zunächst habe ich im Oktober 1912 eine Untersuchung vorgenommen. Die Vibrionen lebten noch. Es haben weder ihre kulturellen, noch ihre biologischen Eigenschaften den früher erwähnten gegenüber irgendwelche Veränderungen erfahren; sogar bei den am 20. Juli und am 3. Sept. 1913 vorgenommenen Untersuchungen lebten die Vibrionen noch und hatten auch an Agglutinierbarkeit nichts eingebüßt.

Infolge längerer Abwesenheit konnte ich das Peptonwasser eine Zeitlang nicht untersuchen. Bei den im März und September 1915 vorgenommenen Untersuchungen gelang aus der vor 5 Jahren angelegten Peptonwasserkultur eine frische Peptonwasserimpfung. Die in dem frisch geimpften Pepton entstandenen Bakterien entsprachen aber keineswegs den Choleravibrionen; auf der Oberfläche des Peptonwassers entwickelten sich lange, öfters Verzweigung zeigende Stäbchen, welche sich mit 1:10 verdünnter Ziehlscher Karbolfuchsinlösung ungleichmäßig färbten, stellenweise auch Schwellungen aufwiesen, so daß selbst der geübteste Bakteriologe die unter dem Mikroskop sichtbaren Bakterien für eine Art Diphtheriebazillen gehalten hätte (Fig. 1).

Auf Agar bildeten sich, aus dem frischen Peptonwasser geimpft, in 24 Stunden nur nadelstichgroße, dem freien Auge unsichtbare Kolonien, die jedoch in 48 Stunden anwuchsen. Nun wurden zweierlei Kolonien erkennbar. Die einen waren feine, tautropfenartig und durchsichtig, während die anderen den gewöhnlichen Kolonien des Choleravibrio ähnelten, indem sie bläulich durchscheinend waren, mit glatten Rändern, jedoch nicht ganz homogen und strukturlos. Die Vibrionen entwickelten sich nicht nur bei 37°, sondern auch bei Zimmertemperatur rudimentär, so daß sie in dieser Hinsicht nicht dem von Stamm beschriebenen Stamme entsprechen, welcher bekanntlich längere Zeit in Wasser gezüchtet wurde und sich dann nur bei Zimmertemperatur entwickelte. Uebrigens besaß mein Stamm seine Agglutinierbarkeit vollständig, während Stamms Kultur nur die agglutinogene Eigenschaft bewahrt hatte, dagegen nicht agglutinierbar war. Ueberdies weist meine Kultur noch andere abweichende Eigenschaften gegenüber jenen Varietäten auf, welche von Bürger und Eisenberg, Trautmann, Csernel, Jonesco-Mihaesti, Ciuca und Shiga beschrieben worden sind, indem die Kolonien beider Typen aus langen, kaum gekrümmten Stäbchen bestehen, welche sich bipolar färben. Beide können mit 16000-fachem Serum bis zum Endtiter agglutiniert werden, was genügend beweist, daß man es mit Choleravibrionen zu tun hat; intraperitoneal geimpfte Meer-

schweinchen gingen ein, und in der Bauchhöhle der Tiere bildeten sich ganz charakteristische Vibrionenformen aus.

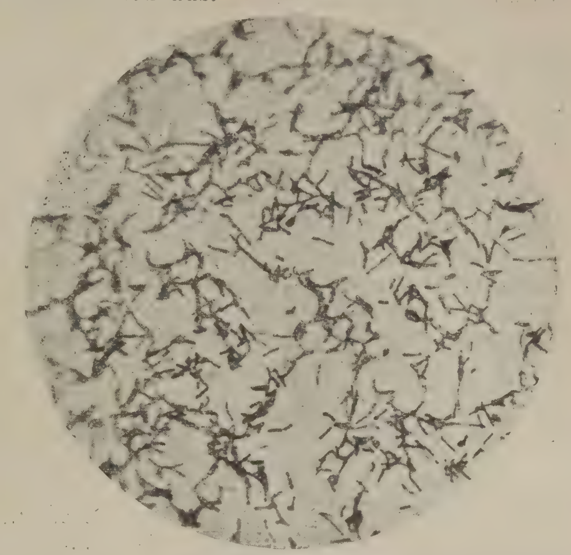


Fig. 1. Junge Peptonwasserkultur aus der alten Donauwasser-Peptonkultur. Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin.

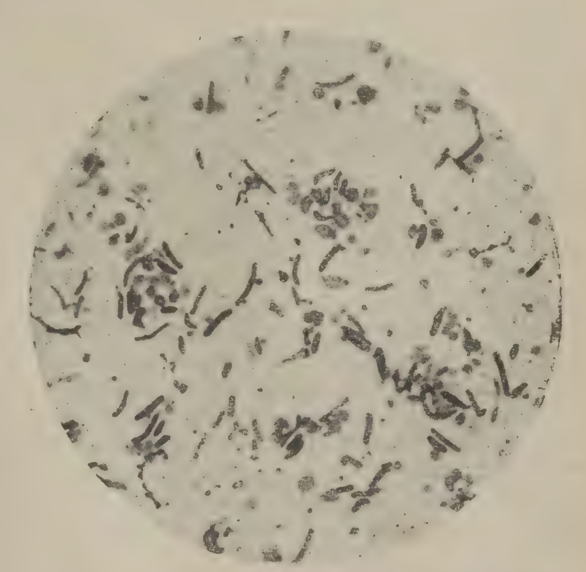


Fig. 2. Junge (24 St.) Agarkultur aus derselben alten Donauwasser-Peptonlösung. Emulgiert in physiologischer Kochsazlösung, gefärbt mit verdünntem Karbolfuchsin.

Die Vibrionen meiner aufgefrischten Kultur verdienen unsere Aufmerksamkeit hauptsächlich dadurch, daß in dem aus der kaum 24-stündigen Kultur mit physiologischer Kochsalzlösung gemachten mikroskopischen Präparat sehr viele lytische Formen zu sehen sind, das heißt große, kugelartige Formen mit blaß gefärbtem Protoplasma, oder gequollene Formen mit 1 bis 2 sich stark färbenden Körnchen (Fig. 2). Anfangs dachte ich, daß die Vibrionen sich vielleicht in dem ursprünglichen Peptonwasser an eine konzentriertere Lösung gewöhnt hätten, denn obgleich die Originalpeptonwasserkultur mit einer Gummikappe verschlossen war, war sie doch bis auf $^1/_8$ eingedickt. Ich untersuchte deshalb, wie sich die Vibrionen in Kochsalzlösungen verschiedenartiger Konzentration verhalten, und fand selbst in 25-proz. NaCl-Lösung noch diese Formen vor. Das dem 24-stündigen Agarnährboden mit einer Platinöse entnommene Kulturquantum, auf ein Deckglas ohne jede Verdünnung aufgestrichen, zeigte zum größten Teil degenerierte und nur wenige unversehrte Vibrionen. Normalerweise befinden sich in solchen, ohne Verdünnung aufgestrichenen Präparaten zumeist die Bakterien so dicht nebeneinander, daß sie kaum voneinander unterschieden werden können; hier dagegen waren die gut gefärbten, unversehrten Vibrionen

ganz vereinzelt, während die Hauptmasse von den zerfallenen und schwach gefärbten Bakterien gebildet wurde.

In der 7. Generation jedoch hatten die Vibrionen diese Eigenschaft bereits verloren und waren nur normal geformte Vibrionen zu sehen. Die 1. Generation jedoch hat diese oben geschilderte Eigenschaft beibehalten, und in den aus derselben geimpften Kulturen sind diese lytischen Formen immer sichtbar.

Anfangs erhielt ich auf Agar aus dem alten (1910er) Peptonwasser keine Kultur, weil, wie ich mich nachher überzeugte, die Agarröhrchen nur 2 Tage lang beobachtet wurden, das sichtbare Wachstum aber eigentlich erst am 3. Tage beginnt. Dies vor Augen haltend, gelang auch später die Kultur. Aus etwa 0,05 ccm alten Peptonwassers entwickelten sich auf Agar etwa 50 Kolonien, welche den obenerwähnten Typen sowohl in der Form, wie auch in ihren übrigen Eigenschaften vollkommen entsprachen.

Ich habe seinerzeit auch das Pepton vom Jahre 1910 im April und Oktober 1912, sowie im Juli und September 1913 bereitetes Peptonwasser zwecks weiterer Untersuchungen aufbewahrt. Von diesen waren die Vibrionen vom April 1912 und vom Oktober 1913 im Jahre 1915 noch am Leben, in den übrigen waren sie abgestorben. In dem im April 1912 geimpften Peptonwasser waren nebst den vollkommen normalen Vibrionen sehr feine, dünne, kleine Ringe zu sehen. Auf Agar entwickelten sich daraus zweierlei Kolonien: die einen waren klein und durchsichtig, die anderen grau-weißlich. Die durchsichtigen Kolonien bestanden aus winzigen Ringen. Beide waren bis zum Endtiter des Serums agglutinierbar.

Diese sehr feinen, winzigen Ringe haben mich insofern interessiert, als wir gelegentlich der 1910—11 gemachten Cholerauntersuchungen öfter in den Fäzes solchen Formen begegneten, niemals jedoch in den Kulturen. Es wäre möglich, daß bei der damaligen Massenarbeit in den Kulturen von 16 Stunden die kaum sichtbaren Kolonien unserer Aufmerksamkeit entgangen waren.

Endlich habe ich nachgeforscht, was in dem vom Jahre 1910 stammenden, also 5-jährigen Peptonwasser mikroskopisch zu sehen war. Unversehrte Vibrionen habe ich überhaupt nicht gesehen, vielmehr nur gequollene Kügelchen, welche sich schwach, und kleine Hörnchen, welche sich stark färbten.

Wir können nicht behaupten, daß wir in diesem Falle einer Vibrionenvarietät von größerer Resistenz gegenüberstehen, weil ja in den verschiedenen Abimpfungen die Bakterien bereits in 2 Jahren zugrunde gingen. Außerdem zeigten sich diese Vibrionen auch gesteigerter Temperatur gegenüber nicht widerstandsfähiger, denn binnen 1 Stunde waren bei 52° sowohl die alten, wie die neuen Kulturen abgestorben.

Zusammenfassung.

In einer Mischung von gleichen Teilen Donauwasser und Peptonlösung blieben die Choleravibrionen 5 Jahre am Leben.

Aus dem Peptonwasser auf Agar gezüchtete Choleravibrionen weisen in physiologischer Kochsalzlösung dieselben Veränderungen auf, welche

man beim Pfeifferschen Versuch im Peritonealsaft zu sehen pflegt. Bei den späteren Generationen geht diese Eigenschaft der Vibrionen verloren.

Ich teile diese Tatsache mit, weil es bisher unbekannt war, daß Bakterien ohne Sporen, wie die Choleravibrionen, 5 Jahre lang am Leben bleiben.

Ueber einen neuen menschenpathogenen Erreger aus der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica, genannt „Bacterium cholerae pestiforme".

Von Dr. **Nikolaus von Nestlinger,**

k. u. k. Oberarzt i. d. R., Assistent an der k. ung. Universitäts-Augenklinik No. II zu Budapest, derzeit Leiter eines stabilen bakteriologischen Laboratoriums.

Mit 2 Figuren im Text.

Mitte Juli l. J. sahen wir in einem mikroskopischen Präparate eigentümliche, kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete und ausgesprochene Polfärbung (Karbolfuchsin 1 : 10) zeigende Stäbchen, welche von einer mit ruhrverdächtigem Stuhle geimpften Endoplatte stammten, auf der sie uncharakteristische, ziemlich durchscheinende, etwas rosafarbene Kolonien bildeten. Durch einen Zufall ging das von diesen Kolonien abgeimpfte Schrägagarröhrchen zugrunde, wodurch die weitere Untersuchung unmöglich wurde.

Ungefähr 1 Woche später wuchsen die vorerwähnten, verdächtigen Kolonien wiederum auf Endo-Platten. Die Untersuchung ergab, daß sie ebenfalls aus deutlich Polfärbung zeigenden, gramnegativen Stäbchen bestanden, deren Länge höchstenfalls das Zweifache der Breite betrug. Im hängenden Tropfen zeigte sich keine Beweglichkeit, nur eine lebhafte molekulare Bewegung. Unser Verdacht wurde auf Hühnercholera [1]) gelenkt, weshalb zur Feststellung der Tierpathogenität Bouillonröhrchen geimpft wurden. Von einer 24-stündigen Kultur wurden 2 Kaninchen (à $2^1/_2$ kg Gewicht) in die Ohrvene und 2 Tauben in die Flügelvene je 1 ccm geimpft, wobei bei letzteren die Impfung mehr intramuskulär ausfiel. Die Tiere zeigten während einer 1-wöchigen Beobachtung keine Veränderung im Benehmen und in der Freßlust, worauf die weiteren Untersuchungen mit den beiden Stämmen eingestellt und dieselben vernichtet wurden.

Am 8. August erhielten wir 2 ganz weißliche, aus Flüssigkeit und Schleimflocken bestehende Stühle mit dem charakteristischen Aussehen von Cholerastühlen behufs Untersuchung auf Cholera asiatica. Da seit Monaten kein Fall von Cholera asiatica vorgekommen war, wurde gleichzeitig auf Ruhr untersucht. Mit beiden Stühlen, eingetragen im Proto-

---

1) Boér, Ueber eine menschliche Darmansteckung, verursacht durch den Hühnercholerabazillus. (Orvosi Hetilap. 1917. No. 27.) Vgl. Orvosi Hetilap. 1918.

kollbuch für bakteriologische Diagnostik unter No. 6528 und 6531, wurden nach dem üblichen Verfahren Impfungen angestellt, und zwar in Peptonwasser, sowohl zur Anreicherung als auch zur Darstellung der sog. „Bandi-Phänomene“ [1]), ferner auf Agarplatten, welche durch Zusatz von 7 Proz. einer Lösung von kristallisierter Soda (10-proz.) stark alkalisiert worden waren, und schließlich auf Endo-Platten.

Das erwähnte „Bandi-Verfahren“ fiel nach 6 Stunden negativ aus, wie auch das Peptonwasser weder nach 8, noch nach 24 Stunden etwas Charakteristisches zeigte. Auf den stark alkalischen Platten gingen am nächsten Tage für Cholera höchst verdächtige, durchscheinende Kolonien von 1—2 mm Durchmesser auf, welche, mit Nadeln angetastet, fadenziehende Konsistenz zeigten und sowohl mit freiem Auge, als auch mit Lupe betrachtet, strukturlos erschienen. Was meine Aufmerksamkeit aber am meisten erregte, war der Umstand, daß während dieser Zeit nur solche Kolonien, anscheinend in Reinkultur, entstanden waren. Auch ein eigentümlicher, aromatischer Geruch, welcher aber nicht an Cholera erinnerte, war vorhanden. Auf den Endo-Platten wuchsen ebenfalls fast in Reinkultur weißliche, runde, durchscheinende Kolonien, welche sich im Verlaufe von 36 Stunden bedeutend vergrößerten und am 3. Tage groß, schwach rosafarben und ohne metallischen Glanz waren. In dem von den Kolonien der alkalischen Platte verfertigten hängenden Tropfen waren lebhafte Eigenbewegung zeigende, kurze, stäbchenförmige Gebilde. Die Beweglichkeit mancher derselben hatte eine gewisse Aehnlichkeit mit jener der Choleravibrionen, wobei es auffällig war, daß der allgemeine Typus eher eine sehr starke molekulare Bewegung zeigte. Im mikroskopischen Präparat (Karbolfuchsin 1:10) kleine, kurze, stellenweise etwas gekrümmte Stäbchen, wobei jedoch das charakteristische „S“-Gebilde nirgends zu sehen war, und stellenweise dickere, vielleicht auch Polfärbung zeigende Stäbchen vorkamen.

In Anbetracht einer eventuellen Verunreinigung, ferner zur Anstellung der makroskopischen Agglutination wurden Aussaaten in Schrägagarröhrchen gemacht. Gleichzeitig wurden Gelatineplatten geimpft. Auf letzteren entstanden nach 8 Stunden kleine, weißliche, isolierte, gut sichtbare Pünktchen von uncharakteristischer Beschaffenheit. Nach 24 Stunden war die Gelatine in ihrer ganzen Oberfläche verflüssigt. Der Verflüssigungsprozeß griff in 3 Tagen fast auf die ganze Substanz der Gelatine über.

Die Untersuchung der Kulturen auf den 24 Stunden alten Schrägagarröhrchen ergab: Im hängenden Tropfen nur äußerst lebhafte, molekulare Bewegung; im gefärbten Präparat nicht für Cholera charakteristische, sondern kurze, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden und Polfärbung. Die gleichzeitig angestellte makroskopische Agglutination fiel gegenüber den Cholera- und Ruhr- (und zwar Flexner-, Y- und Shiga-) Sera vollständig negativ aus. Hiermit wurden die üblichen Untersuchungen auf typische Cholera- und Ruhrerreger abgeschlossen und das Spital in diesem Sinne verständigt.

* *
*

Nachdem ich 1 Tag vorher die Mitteilung erhalten hatte, daß einer der beiden Patienten gestorben sei, ferner in Anbetracht der Unter-

---

1) Darstellung der makroskopischen Agglutination im Thermostaten, durch gleichzeitige Züchtung bei Zusatz von Cholera agglutinierendem Serum in einer Verdünnung 1:500 und nach 6 Stunden das Resultat abzulesen.

suchungsergebnisse der Kulturen auf den stark alkalischen Agarplatten entschloß ich mich zur weiteren eingehenden Bearbeitung des Falles.

Die Obduktion der Leiche ergab im wesentlichen nur das Vorhandensein diphtheroider Geschwüre im unteren Teile des Dickdarmes. Dieselben waren nirgends durchgebrochen. Das Bauchfell der Bauchwand und der Gedärme war im ganzen glatt und glänzend. Auf Grund der Obduktion konnte überhaupt kein Verdacht auf Cholera geschöpft werden. Sowohl vom Dickdarm, als auch vom Dünndarm wurde bakteriologisches Untersuchungsmaterial entnommen. Es war außerdem ein chronischer Herzklappenfehler vorhanden. Obduktionsbefund: Colitis ulcerosa diphtherica, Insuff. et Stenosis valv. bicusp. et Hyperthrophia cordis sinistri. (Prof. Gliński.)

Die noch von früher in Schrägagarröhrchen vorhandenen Reinkulturen bestanden aus etwas weißlich-grauen, fettglänzenden, sowohl mit freiem Auge als auch mit der Lupe betrachtet, scharf begrenzten, kleinen, runden, bis 2 mm großen Kolonien, welche fadenziehende Konsistenz zeigten und gut verreibbar waren. Das Kondenswasser war gleichmäßig getrübt und zeigte Oberflächenhäutchen. Die aufs neue vorgenommene gründliche mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Kolonien aus kurzen, plumpen, an beiden Enden abgerundeten, gramnegativen Stäbchen mit deutlicher Polfärbung bestanden. Die Länge der einzelnen Stäbchen betrug höchstens das Zweifache ihrer Breite, stellenweise kamen 2 hintereinander liegende Stäbchen vor. Längere Ketten hatten sich nirgends gebildet, ebenso waren in den ersten Generationen keine Kapseln zu sehen. Im hängenden Tropfen zeigte sich eine äußerst lebhafte molekulare Bewegung, ferner waren bei Abblendung des Gesichtsfeldes mit der Irisblende auf etwas hellerem Grunde schwärzliche Bakterien zu sehen, welche sehr häufig an beiden Enden ausgesprochene schwarze ●⊏⊐● Gebilde aufwiesen. Dies Phänomen kam auch später stets zur Beobachtung, bei den Molekularbewegungen verschwand es hier und da, je nach der Drehung der Bakterien, und deshalb dürfte es auf einer stärkeren Anhäufung des Protoplasmas an beiden Enden beruhen. Daher auch im nativen Präparat die egentümliche Lichtbrechung und bei Färbung das Hervortreten der Pole.

Einerseits wegen der beschriebenen Lichtbrechung, andererseits wegen der deutlichen Polfärbung dachten wir an Sporen, aber eine Färbung derselben konnte nicht erzielt werden. Von einer Bouillonkultur, die $^1/_2$ Stunde auf 70° C erhitzt wurde, geimpfte Schrägagarröhrchen blieben im Verlaufe von 48 Stunden völlig steril. Dasselbe wurde mit dem gleichen negativen Resultat an einer 3-tägigen und einer 4-wöchentlichen Bouillonkultur versucht.

Ebenso wurden öftere Versuche anaërober Züchtung gemacht, so aus den bereits vorhandenen Reinkulturen und später durch direkte Abimpfung vom Tierkörper, aber die Röhrchen blieben auch hier im Verlaufe von 48 Stunden steril; also strenge Aërobiose.

Auf stark alkalischen Agarplatten gewachsene Kolonien hatten sich bis zum 3. Tage bedeutend vergrößert, einige bis zu einem Durchmesser von 4 mm. Sie waren noch durchscheinend; mit der Lupe betrachtet, waren die Ränder etwas gelappt. Die Kolonien wiesen eine 3-fach konzentrische, ringförmige Zeichnung auf, bestehend aus einem äußeren helleren, einem mittleren dunkleren und einem inneren helleren Ring. Im allgemeinen hatten sie viel Aehnlichkeit mit den Cholerakolonien, die (nach Aussaat) auf derartigen Platten während der gleichen Zeit gewachsen waren, aber nur eine 2-fache ringförmige Zeichnung aufwiesen. Mit 60-facher Vergrößerung betrachtet, erschienen sie scharf begrenzt, gelappt, äußerst fein granuliert, von einer etwas helleren Randpartie umgeben, welche sich nach dem Zentrum der Kolonie hin zirkulär verdickte, nach innen sich wieder etwas senkte und im Zentrum eine scharf ausgeprägte Emporwölbung bildete, wodurch das Bild der konzentrischen Ringformen entstand. An unserem Laboratoriums-Cholerastamm war diese zentrale Emporwölbung nicht zu sehen. Die Züchtung auf stark alkalischem Agar wurde noch öfter versucht, sowohl von den Kulturen wie auch direkt vom Tierkörper, und gelang immer gut. Diese, charakteristische Ringzeichnung aufweisenden, großern Kolonien habe ich auf gewöhnlichem Agar am 3.—5. Tage der Beobachtung gefunden, besonders charakteristisch waren die direkt vom Tierkörper (Herzblut) geimpften, Die Kolonien auf gewöhnlichem Agar sind weniger durchscheinend, mehr coliähnlich. Die auf beiden Agarmodifikationen gewachsenen Kolonien blieben während einer mehrwöchentlichen Beobachtung weißlichgrau; also keine Farbstoffbildung.

Auf den sonstigen gebräuchlichen Nährböden:

Agarstich: Weißlich-graues, uncharakteristisches Wachstum auf der Oberfläche; entlang dem Stichkanal binnen 3 Tagen kein Wachstum.

Agarstrich: Uncharakteristisches, etwas durchscheinendes, gleichmäßiges Wachstum weißlich-grauer, fein gelappter Kolonien.

Gelatine (15-proz.)-Stichkultur: Nach 24 Stunden ringförmiges Wachstum auf der lochartig eingesunkenen Oberfläche. Nach 48 Stunden stark schalenförmige Verflüssigung der Oberfläche, feines Wachstum entlang dem Stichkanal. Nach 42 Stunden $^1/_2$ cm lange, zylinderförmige Verflüssigung der Oberfläche, spinnengewebeartiges, feines Wachstum vom Stichkanal bis zum unteren Drittel der Gelatine, welche bisher im ganzen etwas undurchsichtig war. Nach 1 Woche noch stärkere, auf $^1/_3$ der Gelatine übergreifende Verflüssigung, welche in den noch festen Teil trichterförmig hineinragt.

Von den Gelatineplatten war bereits die Rede.

Milch wird im Verlaufe einer Woche nicht koaguliert, sondern nur schwach alkalisch.

Auf Conradi-Drigalski-Platten binnen 16 Stunden bläuliche (farblose), durchscheinende, im Durchmesser höchstenfalls 2 mm große Kolonien; bei Betrachtung mit freiem Auge und mit Lupe ohne Struktur. Bei 60-facher Vergrößerung erscheinen die Kolonien scharf begrenzt, ungelappt und mit feinster Körnelung.

Auf Endo-Platten binnen 16 Stunden weißliche, etwas rosafarbene, kleine, runde Kolonien, die im übrigen den vorigen gleichen. Nach 48 Stunden ziemliche Rotfärbung der Kolonien.

Serumnährböden, und zwar reines Rinderserum, Loeffler-Serum, 3-proz. Glyzerinserum, werden bei Bruttemperatur unter Lochbildung stark verflüssigt. Die Kolonien sind glänzend, zähflüssig und ohne Struktur.

Auf Blutagar (bereitet aus 3-proz. Agar mit 10 Proz. Hammelblut) binnen 3 Tagen keine Hämolyse; gutes Wachstum; glänzende Kolonien.

Auf Kartoffel: Wachstum nur in Spuren.

In neutraler Bouillon bei 37° C sehr charakteristisches Wachstum. Binnen 24 Stunden gleichmäßige, ziemlich starke Trübung und sehr starke, homogene Oberflächenhaut, welche im Verlaufe dieser Zeit frei schwimmt und später an der Glaswand haftet. Früheres Festhaften tritt nur dann ein, wenn das Röhrchen schief gestanden hat. Beim Schütteln schwimmt die Oberflächenhaut in Fetzen in der Bouillon umher, ist kaum auseinanderzubringen und sinkt langsam zu Boden. Am anderen Tage wieder Neubildung. Dieser Vorgang wurde während 1 Woche täglich wiederholt. Wahrscheinlich hängt es mit den streng aëroben Eigenschaften dieses Organismus zusammen, daß nur an der Oberfläche Wachstum stattfindet.

Weitere biologische (chemische) Eigenschaften:

Indol nach Morelli stark positiv, und zwar nur bei der ersten Ueberimpfung von stark alkalischen Platten in Bouillon. Dies sei deshalb erörtert, weil die Fähigkeit zur Indolbildung bei der weiteren Ueberimpfung völlig verloren ging.

In zuckerfreier Bouillon, bereitet aus faulem Fleisch, wird weder Ammoniak noch Schwefelwasserstoff gebildet.

Das Verhalten gegenüber verschiedenen Zuckerarten zeigt nachstehende Tabelle:

Resultat nach	Barsiekow					Lackmusmolke	Neutralrot nach Rothberger
	Traubenzucker	Milchzucker	Maltose	Mannit	Saccharose		
24^h	rot etwas trüb	unverändert	rot, klar	rot, klar	unverändert	min. rot	unverändert
48^h	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
72^h	„	„	„	„	„	fast neutral	„
1 Woche	„	„	„	„	„	schwach alkalisch	„

Außerdem wird Lävulose nicht angegriffen.

Ueber morphologische Verhältnisse, Färbbarkeit und Beweglichkeit siehe unten.

Wie erwähnt, wurde von der Leiche bei der Obduktion Untersuchungsmaterial entnommen, und zwar vom Dünn- und Dickdarm [Bakt. Diagnostik. Prot.-No. 6635 Je(junum) und 6635 Co(lon)]. Es wurde nach den vorstehend geschilderten Methoden verfahren, und wir fanden auch hier bei 6635 Co den vorigen kurzen, plumpen, Polfärbung zeigenden Mikroorganismus, welcher auf sämtlichen oben erwähnten

Nährböden in beschriebener Weise wuchs und alle biologischen (chemischen) Reaktionen ebenso gab.

* * *

Zur Feststellung der Tierpathogenität wurden von allen 3 Stämmen (6528, 6531 und 6635 Co) eine 24-stündige, bei 37° C gewachsene Bouillonkultur verwendet. Von jeder wurde je 1 Kaninchen à 2 kg Gewicht und je 1 Taube 1 ccm intravenös, ferner je 1 Meerschweinchen von ca. 270—350 g Gewicht 1 ccm intraperitoneal beigebracht (1. Passage). Die Meerschweinchen fielen 12 Stunden nach der Impfung, während die Kaninchen und Tauben freßlustig und gesund blieben.

Bei der Sektion der Meerschweinchen zeigt sich hämorrhagisches Exsudat an der Impfstelle, in der Bauchhöhle eine ziemliche Menge opaleszierender, fadenziehender Flüssigkeit und stellenweise weißlich-gelbliche, festhaftende Eiterflöckchen. Am Peritoneum und an den Schleimhäuten der Gedärme stellenweise Blutungen, Dünndärme mit geringen Mengen gelblicher Flüssigkeit gefüllt. Im Dickdarm schwärzlich-brauner Kot von mehr kompakter Konsistenz. Leber, Milz und Nieren blutreich, etwas vergrößert, sowohl in den Nieren wie auf der Pleura und dem Pericardium stellenweise Blutungen. Sonst nichts Anormales.

Es wurden Ausstrichpräparate von der Peritonealflüssigkeit, vom Herzblut, vom Abstrich der Leber und Milz und vom Inhalt des Dünndarmes gemacht. Bouillon- und Schrägagarröhrchen wurden mit Peritonealflüssigkeit und Herzblut geimpft; vom Darminhalt nur Schrägagarröhrchen.

In den Ausstrichpräparaten waren die charakteristischen, Polfärbung zeigenden, pathogenen Stäbchen. Ihre weitere Beschreibung erfolgt bei den morphologischen Verhältnissen.

1 Tag nach der Aussaat waren die charakteristischen Kulturen vorhanden: In Bouillon gleichmäßige Trübung mit starker Oberflächenhaut, auf Schrägagar die früher beschriebenen, etwas durchscheinenden Kolonien. Die vom Herzblut binnen 24 Stunden gewachsenen Kolonien waren doppelt so groß wie jene von der Peritonealflüssigkeit. Auf dem vom Darminhalt beimpften Agar reichlich charakteristische Kolonien, stellenweise verunreinigt.

Im hängenden Tropfen, gemacht von Bouillon- und Agarkultur, äußerst lebhaft bewegliche Stäbchen. Im gefärbten Präparat: gut färbbare, kurze, plumpe Stäbchen, stellenweise mit deutlicher Rotfärbung; in jenem vom Agar waren neben diesen noch kokkenförmige, schlecht färbbare Gebilde. Im allgemeinen war das Bild hier nicht einheitlich.

Versuchsweise wurde von Bouillonröhrchen auf gewöhnlichen Schrägagar und von Agarröhrchen in Bouillon geimpft. Am nächsten Tage zeigte sich in beiden Fällen charakteristisches Wachstum.

Von der so gewonnenen Bouillonkultur wurde je 1 ccm neuerlich 2 Meerschweinchen (2. Passage) und 2 Kaninchen von je $2^1/_2$ kg Gewicht jeweilig intraperitoneal beigebracht. Beide Meerschweinchen verendeten nach 10 Stunden, während die Kaninchen gesund blieben. Bei diesen 2 Meerschweinchen wurden die vorerwähnten pathogenen Erreger gleichfalls in der Peritonealflüssigkeit und im Abstriche der Leber und der Milz, mit einer kleinen, weiter unten beschriebenen Veränderung, gefunden. Bei beiden Meerschweinchen ergab sich derselbe, früher beschriebene Obduktionsbefund. Am nächsten Tage entstanden nach erfolgter Impfung die charakteristischen Kulturen, deren Untersuchung im hängenden Tropfen, wie im gefärbten Präparat, den vorigen völlig gleiche Ergebnisse zeitigte.

Auch Verfütterungsversuche wurden bei Meerschweinchen und Tauben angestellt, bzw. wurde versucht, diese Tiere durch den Darmtrakt oder die Lungen zu infizieren, indem auf das Futter (Hafer) eine 24-stündige Bouillonkultur geschüttet wurde. Auf diese Weise beigebracht, konnte keine pathogene Wirkung erzielt werden, und die Tiere blieben gesund.

Später wurden mehreren Meerschweinchen von einer 24-stündigen Bouillonkultur je 2 ccm direkt in den Rachen getropft. Die Tiere waren 10 Stunden nach der Verfütterung sehr schwach, bewegten sich kaum, erholten sich aber wieder und blieben gesund.

Zur Feststellung der Virulenz der gefundenen pathogenen Erreger, bzw. des Herabsetzungsgrades der Virulenz durch mehrere Uebertragungen auf künstliche Nährböden, wurden einerseits die Originalstämme 6528 und 6531, andererseits die durch die 2. Passage gewonnenen Stämme wiederholt nacheinander auf Schrägagar und schließlich in Bouillon überimpft, von deren 24-stündiger Kultur wiederum je 1 ccm 2 weißen Kaninchen von je 2 kg Gewicht und 2 Meerschweinchen (3. Passage) intraperitoneal einverleibt wurde. Die Kaninchen sind bis zum heutigen Tage gesund. Die Meerschweinchen gingen 12 Stunden nach der Impfung ein. Obduktionsbefund derselbe; es zeigten sich sowohl im mikroskopischen Präparat, wie auch durch Ueberimpfung auf Nährböden die charakteristischen Erreger und spezifisches Wachstum.

Von einer 3-tägigen und einer 7-tägigen, aus Herzblut der 3. Passage bei Zimmertemperatur gewonnenen Bouillonkultur wurden in vorbezeichneter Weise gleichfalls Meerschweinchen geimpft. Sämtliche fielen binnen 10—12 Stunden.

Ferner wurden Meerschweinchen und Rattenkreuzungen (ca. $2^1/_2$ mal so groß als erstere) mit 1 ccm, $^1/_2$ ccm, $^1/_{10}$ ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur intraperitoneal geimpft. Das mit 1 ccm von 6528 geimpfte Tier zeigte 10 Stunden nach der Impfung Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten, welche sich rasch steigerten. Es wurde in ultimis durch Chloroform getötet. Obduktionsbefund, mikroskopische Präparate und Kulturen zeigten die charakteristischen Bilder. Die übrigen Tiere waren 2—4 Tage lang schwach, schleppten sich, magerten stark ab, erholten sich aber später und blieben gesund. Demgemäß war 6528 mehr virulent.

Zur Feststellung spezifischer Toxine, und zwar von Exotoxinen, wurde zuerst eine 48-stündige, bei 37° C bebrütete, zum 2. Male eine durch 24 Stunden bei 37° C gezüchtete und dann durch 1 Woche bei Zimmertemperatur gestandene Bouillonkultur 2 Stunden lang zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde mit 5 Proz. Karbol versetzt, durch weitere 4 Stunden bei 37° C im Thermostaten gehalten und hiervon Meerschweinchen 1—0,1 ccm beigebracht, ohne daß eine pathogene Wirkung erzielt werden konnte. Zur Feststellung etwaiger Toxine in den Bakterienleibern wurde eine durch 24 Stunden bei 37° C gezüchtete und dann 48 Stunden bei Zimmertemperatur gehaltene gewöhnliche Schrägagarkultur mit Chloroform abgetötet, weitere 4 Stunden in den Thermostaten gebracht und hiervon Meerschweinchen geimpft, jedoch ohne pathogene Wirkung.

Da Mäuse nicht beschafft werden konnten, mußten diesbezügliche Untersuchungen entfallen.

Aus den angestellten Tierversuchen ist ersichtlich, daß der fragliche Erreger nicht pathogen für Kaninchen und Tauben ist, und zwar weder bei intravenöser, noch intraperitonealer Impfung, ebensowenig bei Verfütterung. Dagegen ist er bei intraperitonealer Einverleibung stark pathogen für Meerschweinchen, welche 10—12 Stunden durch Bakteriämie und Blutungen der serösen und Schleimhäute getötet werden. Die Virulenz (gegenüber Meerschweinchen) ist stark ausgeprägt und konstant; sie wird weder durch mehrfache Uebertragung auf künstliche

Nährböden, noch durch deren Wechsel, noch durch eingeschaltete Tierpassagen aufgehoben oder herabgesetzt. Da weder Endo- noch Exotoxine gebildet werden, ist die pathogene Wirkung des Erregers direkt an seine Lebenseigenschaften gebunden.

* * *

Betrachten wir die morphologischen Verhältnisse des gefundenen Erregers näher. Als charakteristisch wäre ein kurzes, plumpes, an beiden Enden abgerundetes Stäbchen zu beachten. Dieses ist besonders durch die Variabilität der Formen gekennzeichnet, und zwar in einem Maße, wie wir es nur beim Bacterium pestis gewöhnt sind. Die Größe wäre ungefähr die Hälfte jener des Bacterium coli. Beobachtet wurden bei direkter Züchtung vom Menschen: In Peptonwasser nach 8—16 Stunden etwas plumpe Stäbchen, stellenweise auch gekrümmt, und nur hier und da Polfärbung zeigend. Auf stark alkalischem Agar: Nach 24 Stunden kurze, plumpe Stäbchen mit guter Polfärbung, stellenweise aber auch sehr kurze Formen. Bei Impfung von Peptonwasser auf Agar sehen wir dieselben Formen. Gerade diese kurzen, dabei sich gut färbenden, auch Poltinktion zeigenden, auf festen Nährböden bereits in den ersten 24 Stunden auftretenden, kokkenförmigen Gebilde sind die meist charakteristischen.

Sehr interessant ist die Aenderung der Formen bei der Tierpassage: Bei der 1. Passage vom Menschen auf das Meerschweinchen sehen wir in der Peritonealflüssigkeit kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete Stäbchen, die fast bei jedem Individuum schöne, deutliche Polfärbung mit gleichmäßiger Annahme des Farbstoffes aufweisen. Die sich hier färbenden Gebilde waren ungefähr von der doppelten Größe der auf künstlichem Nährboden gesehenen. Dieselben Gebilde kommen in den Abstrichpräparaten der Organe vor, aber dabei sind ganz große, zuweilen ovale Formen vorhanden, welche die 2—3-fache Größe der in der Peritonealflüssigkeit gesehenen haben und im ersten Moment Zweifel erregen, ob sie derselben Abstammung sind. Nur die Uebergangsformen deuten darauf hin: diese zeigen stellenweise Polfärbung, stellenweise unterbrochene Färbung (siehe Fig. 1 A und B). Durch Uebertragung auf künstliche Nährböden erhalten wir die oben beschriebenen Formen.

Bei der 2. Tierpassage (von Tier zu Tier) treten an Stelle der deutlich Polfärbung zeigenden Gebilde eher kurze, plumpe, den vorigen gleich große, an einem Ende abgerundete, am anderen etwas zugespitzte Formen, von denen stellenweise 2 hintereinander liegen. Dieselben beherrschen vorwiegend das mikroskopische Bild. Hier und da ist auch gute Polfärbung sichtbar. In den Organen sind ungefähr dieselben Formen vorhanden; im allgemeinen ist die Differenz in betreff der Größe nicht so auffallend (siehe Fig. 2 C und D). Dieselben Formen kommen auch bei weiteren Ueberimpfungen vor. Bei den Formen beider Passagen sind hier und da lichtbrechende Zonen zu bemerken, welche vielleicht als Kapseln anzusprechen sind.

Zum gewöhnlichen Agar zurückkehrend, ist hervorzuheben, daß hier nach 48 Stunden, deutlicher aber noch nach 3—5 Tagen, die Form des kurzen, plumpen Stäbchens nur hier und da sichtbar ist. An deren Stelle treten fast kokkenähnliche Gebilde, sogar direkte Kokken auf, welche stellenweise verdoppelt sind, ferner ring- und keulenförmige, sowie ovale und aufgedunsene Formen. Was deren Färbbarkeit anbetrifft, so verhalten sie sich verschiedenartig. Im allgemeinen färben

sich die kleinen, ringförmigen scharf, die großen, aufgedunsenen verschwommen.

Es wurden Züchtungsversuche auf einem Nähragar mit einem Zusatz von 3, 5, 8 Proz. NaCl angestellt. Am 5. Tage fanden wir hierbei Riesenstäbchen, sogar fadenförmige Gebilde. Hier und da war bei den aus älteren Kulturen bereiteten Präparaten rings um die Bakterien eine lichtbrechende Zone zu sehen.

Alle diese Formen sind auf Grund der an mehreren Dutzenden Präparaten (die einerseits direkt aus dem Tierkörper bereitet, andererseits durch mehrere Ueberimpfungen gewonnen wurden) gemachten Be-



Fig. 1.
1. Passage.
A = Peritonealflüssigkeit. B = Milzabstrich.

obachtungen als Involutions- und Degenerationsformen anzusprechen. Meines Wissens existiert eine derartige Beschreibung bisher nur vom Bacterium pestis.

Die Stäbchen sind mit verdünnten Anilinfarbstoffen (Karbolfuchsin 1 : 10, alkalisches Methylenblau 1 : 3) gut färbbar, aber nicht nach Gram.

Hinsichtlich der Beweglichkeit des Erregers wurden ebenfalls charakteristische Beobachtungen gemacht. Sowohl in Peptonwasser, wie auf Agar direkt vom Menschen gezüchtet, ist äußerst lebhafte Eigenbewegung, welche auch nach 48 Stunden noch vorhanden ist, bemerkbar. Bei Ueberimpfung besitzt die 1. Generation noch Eigenbewegung, aber der

allgemeine Bewegungstypus ist ein stark molekularer. Bei weiteren Ueberimpfungen bleibt nur die letztbezeichnete Bewegungsform. Direkt vom Tierkörper überimpft, zeigen die ersten 2 Generationen noch Eigenbeweglichkeit, die weiteren nur starke molekulare Bewegung.

Was die Geißeln, bzw. die Geißelfärbung anbelangt, so konnten, trotz wiederholter Anwendung sämtlicher gegebener Färbemethoden, keine brauchbaren Präparate erzielt werden.

* * *

Sind nun die erwähnten, kurzen, plumpen Stäbchen die Krankheitserreger?

C D

Dr. St. E. Radzikowski 1917.

Fig. 2.

2. Passage.
C = Peritonealflüssigkeit. D = Leberabstrich.

In erster Linie kommt in Betracht, daß bei beiden Personen aus dem Stuhle dieselben charakteristischen Kulturen, welche beinahe Reinkulturen darstellten, sowohl auf stark alkalischem Agar, als auch auf Endo-Platten erhalten wurden. Ferner zeigten die auf beiden Platten gewachsenen Mikroorganismen dieselben biologischen (chemischen) Eigenschaften und gleiche Tierpathogenität. Endlich wurde derselbe Erreger auch aus der Leiche isoliert. Eine ähnliche Kultur hatten wir bisher überhaupt nicht im Laboratorium, weshalb auch eine eventuelle Verunreinigung ausgeschlossen werden kann.

Vorausgesetzt, daß erwähnte Mikroorganismen die Krankheitserreger waren, lag der Gedanke nahe, daß sich im Blute der Pat. spezifische Agglutinine diesen Bakterien gegenüber bildeten. Behufs Feststellung wurden mit dem Blutserum des Pat. P. M., entnommen am 10. Tage der Rekonvaleszenz, Agglutinationsversuche angestellt, und zwar mit den von beiden Personen gezüchteten Kulturen. In Anbetracht des Umstandes, daß die Angehörigen der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica sehr schwer agglutinabel sind, wurden die Verdünnungen 1 : 2, 1 : 4, 1 : 5, 1 : 10 bis 1 : 800 gemacht. Die Röhrchen blieben über 4 Stunden im Thermostaten, worauf sie 20 Stunden bei Zimmertemperatur standen, jedoch sahen wir eine ausgesprochene Agglutination nur in einer Verdünnung 1 : 4. Die Agglutination wurde mit 1 ccm Gesamtmenge in kleinen Röhrchen angestellt und mit freiem Auge vor einem schwärzlichen Hintergrunde abgelesen.

Es wurden auch Komplementbindungsversuche mit demselben Blutserum angestellt, und zwar einmal mit alkoholischem Antigen, bereitet aus einer konzentrierten, wässerigen Bakterienemulsion von einer 24-stündigen Kultur, in einem Verhältnis 1 : 9 mit absolutem Alkohol, hierauf 1 Stunde lang geschüttelt und dann 48 Stunden stehen gelassen. Die so gewonnene klare Flüssigkeit wurde beim Versuch verwendet. Die Probe wurde auch mit wässerigem Antigen, als welches die obere klare Flüssigkeit einer 2 Stunden lang zentrifugierten 1-wöchentlichen Bouillonkultur diente, gemacht. Durch keines der beiden Antigene konnte im Hauptversuch mit dem $^1/_2$ Stunde lang bei 56° C inaktivierten Patientenserum Komplementbindung erzielt werden, obzwar bei jedem Antigen die gewohnte Erscheinung der Antigentitration zum Vorschein kam, d. h. bei kleinen Dosen Haemolysis totalis, bei größeren Eigenhemmung, bei weiteren wiederum Autolysis. Es wurde später die Komplementbindung mit Bouillonkultur, die mit $^1/_2$ Proz. Phenol versetzt wurde, versucht, aber ebenfalls mit negativem Resultat.

Nachstehend werden die zugehörigen Krankengeschichten kurz gefaßt vorgebracht:

A. A., 42-jähriger Soldat, aufgenommen am 7. Aug. Derselbe war am gleichen Tage nachmittags plötzlich erkrankt, erbrach viel, hatte heftige Magenkrämpfe und profuse Diarrhöen. Status praes.: Heftige Bauch- und Magenkrämpfe, reichlich wässerige, blutige Stühle. War sehr hinfällig, Puls kaum fühlbar, Cyanose, kalte Füße und Hände, Verlust der Hautelastizität. Temp. 36° C. Abends 600 ccm Hypodermoklyse. Am 8. Aug. Puls schwach fühlbar. Kein Stuhl. Temp. 36,6° C. 500 ccm Hypodermoklyse. Nachmittag verschlechterte sich sein Zustand. Temp. 36,4° C. Abends 10 Uhr Exitus letalis.

M. P., 42-jähriger Soldat. Ins Spital aufgenommen am 7. Aug. Erkrankte ebenfalls am selben Tage nachmittags um 2 Uhr plötzlich. Starkes Erbrechen, enorme Magenkrämpfe und Diarrhöen in derartigem Maße, daß er nach 1 Stunde in eine Art Dämmerzustand verfiel. Status praes.: Heftige Bauch- und Magenkrämpfe. Ist sehr hinfällig. Cyanose. Stellenweise Verlust der Hautelastizität, Puls kaum fühlbar, Erbrechen und blutige Stühle. Temp. 36,8° C. Am 8. Aug. Temp. 37° C. Puls merkbar. Keine Cyanose, wässerige Stühle. Am 9. Aug. Puls gebessert, blutige Stühle. Am 10. Aug. Stuhl breiig. Derzeit langsame Rekonvaleszenz.

In beiden Fällen stehen wir einer akuten, infektiösen Krankheit gegenüber, welche sich neben erschreckenden Magen- und Darmerscheinungen durch großen, immer mehr zunehmenden Wasserverlust und hierzu sich gesellende Herzschwäche, eventuell subnormale Temperatur kennzeichnet, also ungefähr die Symptome der Cholera asiatica aufweist.

* * *

Hinsichtlich der Zugehörigkeit im bakteriologischen System, der morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften zeigt der beschriebene Mikroorganismus sowohl mit der Cholera- als mit der Pestgruppe Verwandtschaft.

Bei Gegenüberstellung der charakteristischen Eigenschaften ergibt sich:

Kurzes, plumpes Stäbchen mit Polfärbung, welches betreffs seiner Formen die größte Variabilität zeigt.	Diese Eigenschaft ist in solch hohem Maße nur beim Bacterium pestis bekannt.
Gramnegativ. — Streng aërob.	Cholera wächst, zwar nur langsam, auch anaërob. Bei Pest sind fakultativ anaërobe Stämme ebenfalls beschrieben.
Direkt vom Tierkörper gezüchtet, ist starke Eigenbewegung vorhanden. Dieselbe geht aber später völlig verloren.	Bei Cholera gleichfalls.
Auf allen gebräuchlichen Nährböden gutes Wachstum.	Wie bei Cholera und Pest.
Gelatine wird stark verflüssigt.	Auch von Cholera.
Auf Blutagar keine Hämolyse.	Typische Cholerastämme bewirken Hämolyse.
Milch gerinnt nicht, wird schwach alkalisch.	Das Verhalten der Cholera- und Pestgruppe ist in dieser Hinsicht verschieden.
Auf Kartoffeln kümmerliches Wachstum.	Pestgruppe ebenfalls.
Säurebildung, aber keine Gärung in Traubenzucker, Maltose und Mannit; die übrigen Zuckerarten werden nicht angegriffen.	Cholera bildet Säure und verursacht Gärung in Traubenzucker, Rohrzucker und Milchzucker.
Lackmusmolke nach 1 Woche schwach alkalisch (blau).	Cholera und Pest säuern (röten).
Indolbildung nur bei der 1. Generation.	Bei Cholera fast stets; die Pestgruppe ist diesbezüglich verschieden.
Schwefelwasserstoff wird nicht gebildet.	Bei Cholera ist dies der Fall, bei der Pestgruppe wechselnd.
Beim Tierversuch stark pathogen gegenüber Meerschweinchen. Verursacht unter Blutungen Septikämie.	Wie virulente Pest und im allgemeinen die ganze Gruppe.
Nicht pathogen für Kaninchen, weder intravenös, noch intraperitoneal.	Cholera und Pest (teilweise die ganze Gruppe) dagegen pathogen.
Die Virulenz gegenüber Meerschweinchen wird durch Ueberimpfungen nicht herabgesetzt.	Die Virulenz der Cholerastämme nimmt im allgemeinen schnell ab[1]. Bei Pestgruppe wechselnd.
Keine Toxinbildung[2].	

Vielleicht ist es nicht ganz ohne Interesse, zu erwähnen, daß E. Fraenkel und F. Pielsticker[3]) unter dem Namen „Bacterium

1) 1 ccm einer bei 37° C durch 24 Stunden bebrüteten Bouillonkultur unseres Laboratoriums-Cholerastammes, einem Meerschweinchen von 260 g Gewicht intraperitoneal beigebracht, war völlig wirkungslos.

2) Die verschiedenen Eigenschaften der Cholera- und Pestgruppe (Bakterien der Septicaemia haemorrhagica) sind aus den Lehrbüchern von Lehmann-Neumann und Kolle-Hetsch zusammengestellt worden.

3) Fraenkel, E. u. Pielsticker, F., Ueber ein bisher unbekanntes, menschenpathogenes Bakterium, anscheinend aus der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica, Bacterium anthroposepticum. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 64. 1909. S. 145.)

anthroposepticum“ einen für Menschen pathogenen, und zwar Pyämie mit metastatischen Abszessen hervorrufenden, ihrer Auffassung nach ebenfalls in die Gruppe der Septicaemia haemorrhagica gehörigen Mikroorganismus beschrieben haben, welcher auch deutliche Polfärbung und Involutionsformen zeigt, gramnegativ ist, gute Eigenbewegung besitzt, Gelatine kräftig verflüssigt, auf verschiedenen Nährböden gut wächst, (auf Blutagar Hämolyse bewirkt), auf flüssigen Nährböden Oberflächenhaut und auf Milchzucker Säure bildet.

Derselbe ist pathogen für Sperlinge, Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen und gibt besonders beim letztgenannten den charakteristischen Obduktionsbefund: Metastatische, pyämische Abszesse in den verschiedenen Organen und eine stets vorhandene eiterige Hoden- und Nebenhodenentzündung, welche in einigen Fällen auch bei Meerschweinchen zur Beobachtung kam. Bei unseren Versuchen wiesen die Hoden der Meerschweinchen niemals eine Veränderung auf. Genannte Autoren hatten das Bacterium anthroposepticum von einer an Osteomyelitis et Periostitis acuta infect. femoris sin. verstorbenen Person, sowohl aus den neben dem Oberschenkelknochen gelegenen, als auch aus den übrigen metastatischen Abszessen gezüchtet.

Der Boérsche [1]) Hühnercholerabazillus, gezüchtet von einem Kranken, welcher neben hohem Fieber Cholerasymptome zeigte, ist ein kurzes, an beiden Enden abgerundetes Stäbchen mit Polfärbung, unbeweglich, gramnegativ, wächst farblos auf Endo und Conradi-Drigalski, sowie gut auf gewöhnlichem Agar, in Bouillon mit gleichmäßiger Trübung. Näheres über morphologische und kulturelle Eigenschaften ist nicht mitgeteilt. Pathogen ist der Erreger bei intravenöser Applikation für Kaninchen und Tauben. Bei Obduktion das gewohnte Bild der Hühnercholera, deren Krankheitserreger sowohl mikroskopisch in Abstrichen von Milz, Leber, Nieren und Herzblut, als auch in Kulturen von genannten Organen nachweisbar ist.

Wie ersichtlich, sind in beiden Fällen gegenüber dem von uns geschilderten Krankheitserreger hinsichtlich der Tierpathogenität bedeutende Unterschiede vorhanden.

Im bakteriologischen System steht der gefundene Mikroorganismus hauptsächlich bezüglich der Tierpathogenität zur Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica am nächsten. Beim Menschen täuscht derselbe aber die Erscheinungen der Cholera asiatica vor. Nachdem meines Wissens bisher kein Mikroorganismus beschrieben worden ist, der, aus menschlichen Darmentleerungen gezüchtet, den Eigenschaften des Bacterium pestis derart nahe kommt und die primäre Darmpest auch nicht bewiesen ist, erscheint es vielleicht nicht ungerechtfertigt, den gefundenen Mikroorganismus mit dem Namen „Bacterium cholerae pestiforme“ zu kennzeichnen. Mit dieser Benennung als Gesamtname soll nur zum Ausdruck gebracht und gleichzeitig auch die klinische Darstellungsform näher bestimmt werden (die eventuellen kleineren Unterschiede bezüglich der Tierpathogenität und kulturellen Eigenschaften unbeachtet gelassen), daß menschliche Darmerkrankungen durch Angehörige der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica verursacht werden, welche bisher noch nicht näher beschrieben worden sind und die eine festgesetzte Tierpathogenität nicht besitzen.

Zweifellos wird, falls die Aufmerksamkeit der im Laboratorium

---

1) Boér, a. a. O.

arbeitenden Kollegen sich in dieser Richtung bewegt, mein diesbezüglicher Befund nicht einzig dastehend bleiben, wie es auch nicht von der Hand zu weisen ist, daß die eingangs erwähnten 3 Fälle auch eine ähnliche Ansteckung darstellten, die aber seinerzeit leider nicht näher untersucht worden sind.

Schließlich ersehen wir aus der Tierpathogenität, daß die Erreger in das Blut (vielleicht auch in das menschliche) übergehen, und demgemäß sollte bei auf Cholera asiatica verdächtigen Erkrankungen, besonders wenn deren bakteriologische Untersuchungen negativ ausfielen, das Blut der Pat. in der Weise untersucht werden, daß mit dem Blute gewöhnliche oder stark alkalische Platten gegossen werden, oder, was bei Klinikern einfacher erscheint, einige Kubikzentimeter Blut in fertig gehaltene Bouillon hineingelassen und hiervon am anderen Tage Platten geimpft werden.

Auf diese Weise würde sich die gerechtfertigte Klage der Kliniker, daß auffallend oft die bakteriologische Untersuchung bei Erkrankungen, die Cholera-Ruhr ähneln, negativ ausfällt, vermindern[1]).

Bakteriologische und serologische Untersuchungen über Dysenterie.

[Aus dem bakteriol. und hygien. Laboratorium des Garnisonspitals XVI in Budapest.]

Von Prof. Dr. **M. Goldzieher.**

Die in wiederholten Schüben auftretenden Dysenterieepidemien der Kriegszeit gaben reichlich Gelegenheit zum Studium der Dysenteriebazillen, wobei das den Friedenszeiten gegenüber ungleich massenhaftere Untersuchungsmaterial manches zur Erweiterung unserer Kenntnisse über Dysenterie und ihrer Erreger beigetragen hat.

Auch ich hatte Gelegenheit zur Verwertung eines reichen Dysenteriematerials, und zwar während der ersten 2 Kriegsjahre in den Frontlaboratorien der k. und k. 2. Armee, dann als Leiter des Laboratoriums im Garnisonspital No. XVI.

Auf Grund der daselbst gewonnenen Erfahrungen, möchte ich vor allem zur Frage der Systematik der Dysenteriebazillen Stellung nehmen.

Bekanntlich sind alle Autoren darüber in Uebereinstimmung, daß von den zahlreichen, bisher beschriebenen Dysenteriebazillen, dem Bac. Shiga-Kruse als toxinbildenden und Mannit nicht vergärenden Mikroorganismus eine Sonderstellung zukommt. Was nun alle übrigen Dysenteriebazillen betrifft, die unter den verschiedenen Namen: Pseudodysenteriebazillen (Kruse), Paradysenteriebazillen, toxinarme, atoxische, oder säurebildende Dysenteriebazillen zusammengefaßt werden, so scheint heute noch die auf der Autorität von Lentz fußende strenge Trennung des Bac. Flexner, Bac.

---

1) Ich halte es für eine angenehme Pflicht, meinen verehrten Mitarbeitern auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für die stets freudige Mitwirkung, mit welcher sie mich bei den Untersuchungen unterstützten. Zu besonderem Danke fühle ich mich dem verehrten Kollegen Dr. St. E. v. Radzikowski gegenüber verpflichtet für die in beigegebenen Abbildungen sichtbaren, schönen und wirklich lebenstreuen Zeichnungen der mikroskopischen Gesichtsfelder.

ypsilon (His) und Bac. Strong allgemein vorherrschend zu sein. Zu diesen 3 Haupttypen müßten wir dann als 4. noch den traubenzuckervergärenden Bac. Deyke-Reschad rechnen. Allerdings sehen wir in der jüngsten systematischen Arbeit über Dysenteriebazillen (Sonne), daß der Autor zu einer ganz eigenen, abweichenden Gruppierung seiner Dysenteriebazillen gekommen ist und daß von seinen verschiedenen Stämmen nur ein Teil den Standardgruppen einzureihen ist.

Die 3 Haupttypen der toxinarmen Dysenteriebazillen lassen sich nach Lentz ganz schematisch durch ihr Verhalten gegen verschiedene Zuckerarten voneinander absondern:

Es vergärt Bac. Flexner Mannit und Maltose, Bac. ypsilon Mannit, Bac. Strong Mannit und Saccharose, während Bac. Flexner und ypsilon Saccharose nicht, Bac. ypsilon und Strong Maltose nicht vergären. Diesem gesetzmäßigen Verhalten entspricht auch das Resultat der Agglutinationsversuche mit starken, künstlichen Immunseris, in dem jeder Bazillentypus von dem homologen Immunserum bis zur Titergrenze, vom heterologen nur in Form einer wechselnd intensiven Gruppenreaktion agglutiniert wird.

Dieser, namentlich von Lentz vertretenen, und auch sonst fast allgemein gültigen, Auffassung gegenüber ist schon früher, besonders von englischen Autoren (Vaillard-Dopter, Gay, Blackham etc.) Stellung genommen worden. Auch Shiga hat gewisse Unregelmäßigkeiten in der Vergärung verschiedener zuckerhaltiger Nährböden beobachtet, doch deutete er dieselben nicht im Sinne einer Unverläßlichkeit der Zuckerproben, vielmehr sah er sich bemüßigt, in den sich abweichend verhaltenden Bazillen neue Varietäten des Dysenterieerregers zu sehen. Auf das ganz unregelmäßige Verhalten älterer Laboratoriumsstämme Zuckerproben gegenüber hat besonders Morgan aufmerksam gemacht, und diese Variabilität ist dann auch von Lentz anerkannt worden, doch mit dem ausdrücklichen Zusatz, daß diese Variabilität eben nur bei alten Laboratoriumskulturen als eine Art von Degenerationserscheinung auftrete, daß hingegen bei frisch aus dem Stuhl gezüchteten Stämmen eine Differenzierung der 3 Haupttypen gelingen wird.

Dieser Behauptung gegenüber muß ich, in Uebereinstimmung mit Sonne, einen gegensätzlichen Standpunkt einnehmen. Ich habe von meinem großen Material anläßlich einer im Spätsommer 1907 aufgetretenen Epidemie 90 Stämme genau untersucht und dabei gefunden, daß z. B. Stämme, die nach dem Flexner-Typ wuchsen, elektiv von Strong- oder Ypsilon-Serum agglutiniert wurden, während andere, nur Mannit vergärende oder Ypsilon-Stämme oder Strong-artige Bazillen von Flexner-Serum agglutiniert wurden.

Bei wiederholten Untersuchungen fand sich, oft schon nach der verhältnismäßig kurzen Zeit von 2 Wochen, daß sich das Zuckervergärungsvermögen der verschiedenen Stämme gründlich geändert hatte. Stämme, die nach dem Resultat der Zuckerprobe und der übereinstimmenden Agglutination als Flexner-, Ypsilon- oder Strong-Bazillen bezeichnet aufbewahrt waren, mußten entweder in eine andere Gruppe eingereiht werden, oder entsprachen gar keiner der 3 Typen. Die Veränderlichkeit bezog sich sowohl auf den Ausfall der Zuckerproben, wie auch auf die Agglutination. Die Details sind aus den beigeschlossenen Tabellen ersichtlich.

Wie sollen wir uns dieses äußerst labile Verhalten, diese rasch eintretende Variabilität erklären, falls es sich um stabile, voneinander wesentlich verschiedene Arten des Dysenterieerregers handelt? Ist es nicht viel wahrscheinlicher, daß die Bac. Flexner, ypsilon und Strong nur einzelne, labile, fließende Uebergänge bildende Variationen eines einheitlichen Bakterientypus darstellen? Für diesen Umstand sprechen ja auch die starken Gruppenreaktionen, die die verschiedenen „spezifischen“ Immunsera zeigen, — Gruppenreaktionen, die mitunter stärker ausfallen, als die Hauptreaktion selbst! Im selben Sinne spricht auch der Umstand — ohne allzu großes Gewicht darauf zu legen —, daß der Castellanische Absorptionsversuch sich zur Differential-

diagnose der verschiedenen Dysenteriebazillen als ungeeignet erwiesen hat (Posselt-Sagasser, Knox-Shorer, Morgan).

Wir haben Bakterien vor uns, die sich kulturell, bis auf die Zuckerproben, vollkommen gleich verhalten; auch dieses Merkmal zeigt sich beim Vergleich eines großen Materiales als unbeständig. Der Wert dieses Merkmales wird aber noch herabgesetzt durch den raschen Wechsel des Zuckervergärungsvermögens beim Weiterzüchten auf festen Nährböden. Serologisch zeigt sich naheste Verwandtschaft und Variabilität des Verhaltens. Pathogenität für Tier und Mensch ist identisch; im klinischen Krankheitsbild besteht keinerlei Differenz, ebensowenig im pathologisch-anatomischen Befund! Welchen Wert, welchen Zweck hat dann die Einteilung in 3 verschiedene Typen? Wenn es sich nicht nur um das Verewigen der Namen verdienter Bakteriologen handelt, so scheint mir die Absonderung der verschiedenen Dysenteriebazillen als durchaus ungerechtfertigt. Wir haben unserem Bedürfnis nach Systematik ebensowohl als allen praktischen Anforderungen vollkommen entsprochen, wenn wir die Dysenteriebazillen in ihre 2 großen Gruppen einteilen, und zwar in den toxinbildenden Bacillus Shiga-Kruse und in den atoxischen Bacillus Flexner-Strong-His. Diese Zweiteilung entspricht den verschiedenen biologischen Eigenschaften (Toxin-, Indol- und Säurebildung), der wesentlichen Differenz im Verhalten den Immunkörpern gegenüber, der verschiedenen Pathogenität und gewissen, wiederholt beobachteten Differenzen im klinischen Krankheitsbild und kommt schließlich dem praktischen Bedürfnis einer spezifischen Serumtherapie entgegen. Eine weitere Aufsplitterung ist, ich wiederhole es, praktisch sowohl wie theoretisch ungerechtfertigt.

Was nun den jüngst von Schmitz mitgeteilten Dysenteriebazillus betrifft, der sich sonst ganz dem Shiga-Kruse-Bazillus entsprechend verhält, nur durch sein Vermögen, Indol zu bilden, eine Verwandtschaft zur Gruppe der atoxischen Dysenteriebazillen zeigt, so scheinen wir in demselben das bisher fehlende Verbindungsglied zwischen den 2 verschiedenen Abarten des Dysenterieerregers zu sehen, an deren Trennung wir aber sowohl aus theoretischen, wie auch praktischen Gründen festhalten müssen.

Eine Frage von ganz außerordentlicher Bedeutung ist die der bakteriologischen Dysenteriediagnose. Wenn jemand, der sich praktisch auf diesem Gebiet nicht betätigt hat, die Frage an der Hand der verbreiteten Lehr- und Handbücher beantworten will, so ist die Antwort wohl ganz einfach: man züchtet den Ruhrbazillus aus den Dejekten und sichert die Diagnose des kulturell sich entsprechend verhaltenden Bakteriums durch die Agglutinationsprobe. In der Praxis stehen diesem einfachen Verfahren aber wesentliche Hindernisse im Wege: 1) ist der Dysenteriebazillus durchaus nicht so leicht aus den Dejekten zu züchten, wie vielfach angenommen wird; 2) zeigt das kulturelle Verhalten mitunter nicht unwesentliche Abweichungen und 3) läßt die serologische Kontrolle häufig im Stiche.

Das positive Resultat einer bakteriologischen Stuhluntersuchung auf Ruhr hängt jedenfalls ganz wesentlich von der Gründlichkeit und Sorgfalt des Untersuchers ab. Wenn aus den schleimig-eiterigen Dejekten einzelne Schleimflocken isoliert werden, dieselben gründlich mit Kochsalzlösung gespült, in möglichst fäzesfreiem Zustand zur Verimpfung gelangen, so wird unter Umständen eine perzentuell recht hohe Ausbeute zu erlangen sein. Doch wechselt bei der gleichen und durchaus

sorgfältigen Technik doch das Ergebnis in recht weiten Grenzen, ja es kann mitunter die Zahl der positiven Befunde so minimal sein, daß, z. B. bei den Epidemien im galizischen Kriegsgebiet, fast Zweifel an der bazillär-dysenterischen Natur der fraglichen Darmerkrankungen auftauchten (Kolle-Dorendorf). Der verschiedentlich ausgesprochene Verdacht auf Amöbendysenterie scheint aber unbegründet gewesen zu sein, indem auch bei speziell darauf gerichteten Untersuchungen umsonst auf Amöben gefahndet wurde.

Zweifellos geht die Häufigkeit der positiv ausfallenden bakteriologischen Stuhluntersuchungen mit der Frische des Krankheitsfalles parallel. In den ersten Krankheitstagen ist die Ausbeute am größten; sie sinkt aber später zunehmend rasch ab. Meine diesbezüglichen Erfahrungen decken sich vollkommen mit denjenigen von Dienes, dessen genaue tabellarische Uebersicht hier angeführt sein möge.

Dienes fand bei 1340 Stuhluntersuchungen auf Dysenterie nur in 12,2 Proz. Dysenteriebazillen; bei den 317 untersuchten frischen Fällen aber war die durchschnittliche Ausbeute 28,4 Proz. Und zwar verteilten sich die Befunde, wie folgt: in den ersten 3 Krankheitstagen 47 Proz., zwischen 4.—6. Tag 27 Proz., vom 7.—9. Tag 15 Proz., vom 10.—12. Tag 11 Proz. und später nur mehr 7,4 Proz.

Meine Statistik über die Dysenterieepidemie im Sommer 1917 (1. Juli bis 30. September) betrifft 1479 Stuhluntersuchungen; dieselben ergaben 141 positive Befunde, d. i. 9,53 Proz. Das geringe Durchschnittsresultat erklärt sich zum großen Teil aus dem Umstande, daß unser Krankheitsmaterial nur ausnahmsweise aus ganz frischen Fällen, meistens aus subakuten oder gar schon chronischen Fällen bestand.

Ein weiteres Moment, welches den Erfolg der Stuhluntersuchung ganz wesentlich beeinflußt, ist der Zeitpunkt, in welchem der Stuhl nach der Entleerung zur Untersuchung gelangt. Am besten ist wohl die Stuhlentnahme aus dem Kranken, eventuell mit Hilfe des Rektoskopes, jedenfalls aber im Augenblick nach der Entleerung. Bei Stühlen, die transportiert, oder längere Zeit, wenn auch im Eisschrank, aufbewahrt werden, ist der Befund unvergleichlich seltener positiv; es erliegt der Dysenteriebazillus, wie bekannt, sehr rasch durch andere Darmkeime überwuchert.

Wir müssen demnach feststellen, daß zur praktischen Dysenteriediagnose die bakteriologische Stuhluntersuchung durchaus nicht ausreicht und bei weitem nicht jene Rolle spielt, wie etwa der Typhusbazillennachweis im Blut oder gar der Vibrionennachweis im Stuhl bei Cholera, ja nicht einmal das Resultat gibt, wie die Stuhluntersuchung auf Typhusbazillen.

Später soll noch auf die praktischen Konsequenzen dieser Tatsache eingegangen werden. Hier sei nur noch erwähnt, daß nach den Befunden von Ghon und Roman über häufigen Nachweis von Dysenteriebazillen im Blute, die ich mit 3 ähnlichen akzidentellen Befunden im Blut und 1 im Urin unterstützen kann, immerhin die Möglichkeit zu erwägen ist, ob nicht durch entsprechende Methodik auch bei der Dysenterie im Frühstadium ein bakteriämischer Zustand häufiger nachzuweisen wäre.

Bei der bakteriologischen Stuhluntersuchung auf Dysenterie wird derzeit wohl ganz allgemein eine Verimpfung auf Conradi-Drigalskischen Lackmusnutroseagar (ohne Kristallviolett) geübt. Wenn auf diesen Platten morphologisch den Dysenteriebazillenkolonien entsprechende, den Nährboden nicht rötende Kolonien wachsen, die aus unbeweglichen, gramnegativen Stäbchen bestehen, ist der Verdacht auf Dysenterie gegeben.

Sind die Kolonien in großer Zahl und fast in Reinkultur gewachsen und verbreitet die Kultur deutlichen Spermageruch, so wird die Diagnose ohne jede weitere Untersuchung auf Dysenterie gestellt werden können, ohne daß ein Irrtum zu befürchten wäre. Bei zahlreichen Kulturen fehlt aber der spezifische Geruch, so daß eine weitere kulturelle Prüfung erforderlich ist, die gleichzeitig die Entscheidung bringen kann, ob es sich um einen Shiga-Kruse- oder um einen atoxischen Dysenteriestamm handelt. Zu diesem Zwecke genügt es vollkommen, ein Röhrchen mit Lackmusmolke und einen Mannitlackmusschrägagar zu beschicken. Wird die Lackmusmolke intensiv gebläut, so handelt es sich um einen Alkalibildner, und keinen Dysenteriebazillus; unveränderte, mitunter auch etwas gerötete Molke spricht für Dysenterie. Bleibt im letzteren Falle der Mannitagar unverändert, so scheint Shiga-Kruse vorzuliegen; wird er gerötet, so dürfte ein atoxischer Stamm in Frage kommen.

Von der Verimpfung auf Traubenzuckeragar zu diagnostischem Zwecke muß ich entschieden abraten, da, im Gegensatz zu der verbreiteten Anschauung, manche echte Dysenteriestämme Traubenzucker unter Gasbildung vergären. Der erste traubenzuckervergärende Dysenteriebazillus war der von Deyke-Reschad beschriebene. 6 ähnliche Stämme züchteten dann Gózony-Lénárd, endlich beobachteten Falta-Kohn das Vorkommen sehr zahlreicher traubenzuckervergärender Dysenteriebazillen, dabei stark pathogene Dysenteriestämme, die ihr Vergärungsvermögen im Laufe der Tierpassage verloren oder wieder neu erwarben.

Ich selbst habe zwischen meinen 94 genauer untersuchten Dysenteriestämmen 49 traubenzuckervergärende gefunden, und zwar waren von 28 Shiga-Kruse-Stämmen nur 2, von 66 atoxischen Stämmen 20 ständig, 27 zeitweilig und vorübergehend mit dieser Eigenschaft behaftet. Aus diesem Befund erhellt vor allem die große Häufigkeit der Vergärungsfähigkeit, namentlich bei atoxischen Dysenteriebazillen, dann aber die außerordentliche Labilität dieser Eigenschaft, die schon nach kurzer Fortzüchtung im Laboratorium verloren geht, oder aber frisch auftritt, ebenso wie sie nach Falta und Kohn im Tierversuch sich als überraschend leicht variabel erwiesen hatte. Was das kulturelle Verhalten der von mir untersuchten traubenzuckervergärenden Stämme betrifft, so zeigten von den 20 ständig gasbildenden 6 den Flexner-, 3 den Ypsilon- und 7 den Strong-Typus, während 4 sich auf den Zuckernährböden atypisch verhielten; von den zeitweilig vergärenden Stämmen entsprachen 10 dem Flexner-, 5 dem Ypsilon-, 10 dem Strong-Typus, während 2 atypisch wuchsen.

Zur endgültigen Sicherstellung der bakteriologischen Diagnose wird ganz allgemein der Agglutinationsversuch benützt, und nach den verbreiteten Lehr- und Handbüchern gewinnt man den Eindruck, als ob die Diagnose Dysenteriebazillus nur bei positivem Ausfall der serologischen Reaktion mit irgendeinem hochwertigen Dysenterieserum statthaft wäre. Dieser Anschauung, der man besonders bei den oft recht schematisch arbeitenden Feldlaboratorien häufig begegnete, möchte ich mit vollem Nachdruck entgegentreten. Wenn es irgendeinen pathogenen Keim gibt, der häufig in nicht agglutinabler Form wächst, so ist dies der Dysenteriebazillus! Sollte aber der positive Ausfall der Agglutinationsprobe eine Grundbedingung der Dysenteriediagnose sein, so müßte in einer

recht hohen Zahl der Fälle auch bei tatsächlich gelungenem kulturellen Nachweis ein negativer Befund abgegeben werden.

Auf das Vorkommen schwer agglutinabler Ruhrstämme haben ja schon früher Lentz, Meyer, Pachnio, Almagia u. a. hingewiesen; daß es aber völlig inagglutinable, und auch nach wiederholter Verimpfung inagglutinable Stämme so häufig gibt, ist erst neuestens von Sonne entsprechend betont worden.

Von meinen 94 Stämmen fanden sich zwischen den 28 Shiga-Kruse-Stämmen 11 schwer oder kaum agglutinable; von den 66 atoxischen Stämmen waren 10 kaum oder ganz inagglutinabel. Um Mißverständnissen vorzubeugen, bemerke ich hier, daß als Immunsera die hochwertigen Sera des Wiener staatlichen Serotherapeutischen Instituts benützt wurden.

Aber nicht nur die hohe Zahl der inagglutinablen Stämme scheint bemerkenswert; ebenso auffällig war die starke Labilität der einzelnen Stämme in ihrem agglutinatorischen Verhalten, die auch von Sonne bei seinen Untersuchungen mit Nachdruck erwähnt wird. So gab es Stämme, die anfangs schwer oder kaum agglutinierten und mit der Zeit, nach wiederholter Ueberimpfung eine ziemlich gute Agglutinabilität erwarben. Andere Stämme wiederum, die anfangs hoch oder gar bis zur Titergrenze agglutinierten, schwächten ihr diesbezügliches Vermögen wesentlich ab, mitunter bis zur völligen Inagglutinabilität!

Ebenso bemerkenswert erscheint mir der Umstand, daß die verschiedenen atoxischen Dysenteriestämme auch im Bereich der Spezifität der serologischen Reaktion ein ganz abweichendes Verhalten an den Tag legten. Stämme, die anfangs elektive Flexner- oder Strong-Agglutination, neben mäßiger oder unbedeutender Gruppenmitagglutination, zeigten, schwächten sich in ihrer primären Agglutinabilität ganz wesentlich ab, während die Agglutinabilität für andere Sera der atoxischen Gruppe oft ganz wesentlich anstieg.

Aus diesen Beobachtungen möchte ich 2 Erfahrungssätze aufstellen: 1) daß die Dysenteriediagnose nicht von dem positiven Ausfall der Agglutinationsprobe abhängig gemacht werden darf, und 2) daß, was ich schon zu Beginn dieser Abhandlung ausgeführt habe, eine Differenzierung der verschiedenen atoxischen Stämme durch Immunsera praktisch nicht durchführbar ist.

Er wirft sich nun die Frage auf, wie man schließlich doch die Entscheidung treffen soll, ob der aus den Fäzes gezüchtete, mit Dysenterieserum nicht agglutinable Stamm ein Dysenteriestamm ist oder nicht. Hat die Kultur den charakteristischen Spermageruch, so ist die Diagnose, wie schon oben gesagt, nicht zweifelhaft; fehlt aber dieser Geruch und besteht bei kulturell sich dysenterieartig verhaltenden Bazillen Inagglutinabilität, so ist der Tierversuch zur Hilfe zu ziehen.

Es ergeben sich demnach für die bakteriologische Dysenteriediagnose solche Schwierigkeiten, die es, für die Praxis wenigstens, dem Kliniker unmöglich machen, seine Diagnose vom bakteriologischen Befund abhängig zu machen. Dies hatte nun andernteils den großen Nachteil zur Folge, daß vielfach alle Dickdarmentzündungen, die mit schleimig-eiterigen Entleerungen einhergehen, auch bei negativem bakteriologischen Befund, als Dysenterie angesprochen worden sind. Sicherlich gab es darunter aber einen nicht unbedeutenden Anteil unspezifischer Dickdarmerkrankungen, resp. solcher, deren Entstehung mit Dysenteriebazillen nichts zu tun hatte.

Es ist nur natürlich, daß unter solchen Verhältnissen auch zu anderen diagnostischen Hilfsmitteln gegriffen werden muß. An 1. Stelle kommt begreiflicherweise die serologische Blutuntersuchung, namentlich die Agglutinationsprobe, in Betracht. Der Agglutinationsversuch ist ja bekanntlich schon von Shiga, dann auch von Lentz, Hohn, Fürth, neuerdings von Schmidt, Schiemann, Friedemann, Dresel-Marchand, Dienes u. a. zur Anwendung gelangt. Im allgemeinen herrschte die Anschauung vor, daß ein positiver Ausfall der Reaktion gegen Shiga-Kruse-Bazillen in einer Serumverdünnung über 1:50, gegen atoxische Bazillen aber erst in einer Verdünnung über 1:100 beweisend für Dysenterie sei (Lentz). Die neueren Untersuchungen scheinen im allgemeinen eher gegen den Wert der Agglutinationsprobe zu sprechen, da wiederholt Agglutinine für Dysenteriebazillen auch bei derzeit nicht Dysenteriekranken häufiger vorkommen sollen (Loewenthal, Sonne). Während aber nach Lentz, Luksch, Loewenthal u. a. das Vorhandensein von Agglutininen den Beweis für eine überstandene Dysenterieinfektion darstellt, ist nach Sonne bei Gesunden, deren Blut aber Dysenterieagglutinine enthält, aus dem Stuhle eine Reihe von Coli- resp. Faecalis alcaligenes-artigen Bazillen zu züchten, die gleichfalls vom Blutserum agglutiniert werden. Der Agglutinationsvorgang wäre demnach als Paragglutination aufzufassen und würde die spezifische Natur der Probe, damit aber auch ihren genauen diagnostischen Wert, in Zweifel stellen.

Diesen Anschauungen gegenüber möchte ich vor allem darauf hinweisen, daß der positive Ausfall der Agglutinationsprobe bei Gesunden durchaus nicht so häufig ist, wie es nach Loewenthal und Sonne zu sein scheint. Ich selbst fand bei 27 Gesunden, die wiederholt untersucht wurden, nur 5mal positiven Reaktionsausfall bei Verdünnung 1:50, niemals bei stärkerer Verdünnung. Bei 53, meist fieberhaften Kranken ohne Darmsymptome war nur 2mal Agglutination festzustellen (1:50). Ich verweise auch auf die Befunde von Dienes, der von 313 Nichtdysenteriekranken nur 7mal Agglutination in Verdünnung über 1:50 beobachtete. Es scheint demnach das Auftreten der Agglutinine bei Nichtdysenterischen oder Gesunden allgemein nicht verbreitet zu sein, vielmehr das Auftreten dieses Phänomens an örtliche Verhältnisse gebunden zu sein, die wir wohl mit Loewenstein auf vorhergegangene und nicht wahrgenommene Dysenterieinfektionen beziehen können. Die Agglutinabilität der Darmbakterien durch das eigene Blutserum kann allerdings als Paragglutination im Sinne von Kuhn, Gildemeister und Woithe gedeutet werden, wobei diese Eigenschaft eben bei solchen Personen erworben wurde, die früher latenter- oder manifesterweise eine Dysenterieinfektion überstanden haben.

Die beweisende Natur der Agglutinationsprobe und ihren hohen diagnostischen Wert können wir wohl aus nachstehenden Angaben klar ersehen:

Von 390 klinisch als dysenteriekrank bezeichneten Patienten war die Reaktion 242mal positiv bei einer Verdünnung über 1:50; das sind 62 Proz.!

Den Wert der serologischen Untersuchung werden wir aber erst dann einwandfrei beurteilen können, wenn wir die ganz frischen Fälle, bei welchen es begreiflicherweise zu einer Bildung von Agglutininen noch nicht kommen konnte, von unserem statistischen Material abtrennen. Indem ich 2 Gruppen aufstelle: eine der 1. Krankheitswoche

mit 114 Fällen und eine der späteren Krankheitszeit mit 275 Fällen, so finden sich in der 1. Gruppe nur 36 positive Reaktionen, d. i. 31,5 Proz., während in der 2. Gruppe 206mal, d. i. in 75 Proz., Agglutination in höheren Serumverdünnungen festzustellen war.

Um die Spezifizität dieser Reaktion zu prüfen, galt es vor allem, die klinische Diagnose auf Dysenterie bei unseren Fällen zu kontrollieren. Zu diesem Zwecke verweise ich auf die Uebereinstimmung der oben angeführten Ziffern mit denjenigen, welche wir erhalten, wenn wir nur jene Fälle heranziehen, bei welchen das Vorhandensein einer spezifischen Dysenterieinfektion entweder bakteriologisch oder durch Obduktion nachgewiesen war.

Von 60 bakteriologisch als Dysenterie identifizierten Fällen war die Agglutination 41mal, d. i. in 70 Proz., positiv. Rechne ich nur die Fälle von einer Krankheitsdauer über 1 Woche, so habe ich von 55 Fällen 40mal, d. i. in 73 Proz., positiven Reaktionsausfall.

Von 53 bei der Obduktion als Dysenteriefälle erkannten war früher 30mal, d. i. in 57 Proz., Agglutination da. Die Fälle der 1. Krankheitswoche abgezogen, war von 35 Fällen die Reaktion 25mal, also in 71 Proz., positiv. Die beiden Vergleichszahlen 73 und 71 decken sich sozusagen völlig mit der obigen Durchschnittsziffer von 75 Proz.

Aus meinen Befunden geht demnach hervor: 1) daß der positive Ausfall der Agglutinationsprobe bei einer Serumverdünnung von über

Prot.-No.	Kruse-Shiga-Stämme.					
	I. Untersuchung		II. Untersuchung		III. Untersuchung	
	Kulturell	Agglutination	Kulturell	Agglutination	Kulturell	Agglutination
10 773	typisch	1:1600	typisch	1:1600	typisch	1:1600
10 695	„	1:1600	„	1:1600	auf Mannit rot!	negativ
9 957	vergärt Traubenzucker	1:200	vergärt Traubenzucker	1:200	vergärt Traubenzucker	„
11 118	typisch	1:1600	typisch	1:1600	typisch	„
11 095	„	1:1600	„	1:1600	„	„
11 094	„	1:400	„	1:1600	„	1:1600
10 993	„	1:1600	„	1:1600	„	1:1600
11 028	„	1:1600	„	1:1600	—	
11 403	„	1:800	„	1:1600	—	
11 474	„	1:1600	„	1:1600	„	1:1600
11 791	„	1:1600	„	1:1600	„	1:1600
11 652	„	1:1600	„	1:1600	„	negativ
11 746	„	1:1600	„	1:1600	„	1:1600
11 943	„	1:1600	„	1:1600	„	1:1600
12 627	„	1:1600	„	1:1600	„	1:800
12 732	„	1:200	„	1:400	—	
12 291	„	1:400	„	1:400	—	
10 811	„	negativ	„	negativ	„	negativ
10 410	vergärt Traubenzucker	negativ	vergärt Traubenzucker	1:400	vergärt Traubenzucker	„
11 097	typisch	negativ	typisch	negativ	typisch	„
10 908	„	„	„	„	„	„
11 059	„	„	„	1:800	„	„
11 024	„	„	„	1:800	„	„
10 911	„	„	„	1:800	„	„
11 063	„	„	„	1:800	„	„
11 291	„	„	„	1:400	„	„
11 259	„	„	„	1:400	„	„
11 522	„	„	„	1:400	„	„

Atoxische Dysenteriebazillen.

Prot.-No.	A. Flexner-Bazillen														
	I. Untersuchung					II. Untersuchung					III. Untersuchung				
	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination
10 413	blau	rot	rot	vergärt	800	blau	rot	rot	vergärt	—	blau	rot	rot	vergärt	200
11 132	„	„	„	„	negativ	„	„	„	„	negativ	„	„	„	„	1600
11 216	„	„	„	—	800	„	„	„	—	100	„	„	„	—	negativ
11 365	„	„	„	—	400	„	„	„	—	400	„	„	„	—	400
10 833	„	„	„	—	negativ	„	„	„	vergärt	400	—	—	—	—	—
12 126	„	„	blau	—	400	„	„	blau	„	negativ	blau	rot	blau	vergärt	1600
12 436	„	„	rot	vergärt	200	„	„	rot	—	„	„	„	rot	„	1600
9 716	„	blau	„	—	1600	„	„	„	—	„	„	„	„	„	negativ
16	„	rot	„	vergärt	1600	„	„	„	—	400	„	„	„	—	„
10 273	„	„	„	—	1600	„	„	„	vergärt	400	rot	„	„	vergärt	„
11 388	„	„	„	—	200	rot	„	„	„	200	„	„	„	—	„
10 348	„	„	blau	vergärt	negativ	blau	„	„	—	1600	blau	blau	„	—	„
10 916	„	„	rot	—	„	„	„	„	—	negativ	„	rot	„	—	„
10 910	„	„	„	—	„	„	„	„	vergärt	„	„	„	„	vergärt	„
11 012	„	„	„	—	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
9 717	„	„	„	—	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
11 085	„	„	„	—	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
11 068	„	„	„	—	„	„	„	„	—	„	„	„	„	—	„
11 245	„	„	„	—	„	„	„	„	vergärt	„	„	„	„	vergärt	„
10 274	„	blau	„	—	„	„	„	„	—	„	„	„	„	—	„
10 678	„	rot	„	—	„	„	„	„	—	„	„	„	„	vergärt	„
12 548	„	„	„	vergärt	400	„	„	„	—	„	rot	„	„	„	„
10 701	„	„	„	„	100	rot	„	„	vergärt	100	„	„	„	„	„

Prot.-No.	B. Bac. Strong														
	I. Untersuchung					II. Untersuchung					III. Untersuchung				
	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Manuit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination
10 837	rot	rot	blau	vergärt	200	rot	rot	blau	vergärt	200	rot	rot	blau	vergärt	800
10 888	"	"	"	"	400	"	"	"	"	400	—	—	—	—	—
10 887	"	blau	"	"	200	"	"	"	"	200	—	—	—	—	—
10 282	"	rot	rot	—	200	"	"	rot	—	200	rot	rot	rot	—	100
10 271	"	blau	blau	vergärt	400	"	"	blau	vergärt	100	"	blau	blau	vergärt	800
10 636	"	rot	rot	—	1600	"	"	rot	—	400	"	rot	rot	—	200
10 652	"	"	"	—	800	"	"	"	—	negativ	"	"	"	—	200
10 844	"	"	"	—	800	"	"	"	—	200	"	"	"	—	negativ
12 842	"	"	blau	vergärt	400	"	"	blau	vergärt	200	"	"	blau	vergärt	800
14 297	"	"	"	—	1600	"	"	"	—	1600	"	"	"	—	1600
10 839	"	"	"	vergärt	400	"	"	"	vergärt	100	"	"	rot	vergärt	negativ
10 899	blau	"	rot	—	800	blau	"	rot	—	400	"	"	"	—	"
10 280	"	"	blau	—	400	"	"	blau	—	200	"	"	"	vergärt	"
10 275	"	"	rot	—	200	"	"	rot	—	100	"	"	"	"	"
11 239	rot	"	"	—	200	rot	"	"	—	100	"	"	"	"	"
11 389	"	"	"	—	400	"	"	"	—	400	"	"	"	"	"
11 351	"	"	"	—	800	"	"	"	—	200	"	"	"	"	"
11 396	"	"	"	—	1600	"	"	"	—	100	"	"	"	"	"
11 787	"	"	"	—	200	"	"	"	—	100	"	"	"	—	"
10 828	"	blau	blau	—	400	"	blau	blau	—	400	"	"	"	vergärt	"
12 751	"	rot	"	vergärt	200	"	rot	rot	—	negativ	"	"	blau	"	"
10 624	"	"	rot	—	100	"	"	"	vergärt	100	"	"	rot	vergärt	"
10 701	"	"	"	—	200	"	"	"	"	200	"	"	"	"	"
11 067	"	"	"	—	negativ	"	"	"	—	negativ	"	"	"	—	"
9 898	"	"	blau	—	—	"	"	blau	—	"	"	"	blau	—	"
10 157	"	"	rot	vergärt	—	"	"	rot	vergärt	"	"	"	rot	vergärt	"

Prot.-No.	C. „Ypsilon“-Bazillen														
	I. Untersuchung					II. Untersuchung					III. Untersuchung				
	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination	Saccharose	Mannit	Maltose	Traubenzucker	Agglutination
11 129	blau	rot	blau	—	1600	blau	blau	blau	vergärt	1600	blau	rot	blau	vergärt	1600
10 278	„	„	rot	—	negativ	„	rot	rot	„	200	„	„	rot	„	400
5	„	„	blau	—	„	rot	„	blau	„	1600	„	„	blau	—	negativ
11 940	„	„	rot	—	„	blau	„	rot	„	400	„	„	rot	vergärt	1600
11 265	„	„	blau	—	400	„	„	blau	—	400	„	„	blau	—	negativ
12 547	„	blau	rot	—	200	rot	„	„	vergärt	200	rot	„	„	vergärt	„
9 722	„	rot	blau	vergärt	negativ	blau	„	„	„	negativ	blau	„	„	„	„
10 353	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
10 431	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
10 046	„	„	„	—	„	„	„	„	—	„	„	„	„	—	„
	D. Atypische Stämme														
10 895	blau	blau	rot	vergärt	negativ	blau	blau	rot	vergärt	negativ	blau	blau	rot	vergärt	negativ
11 025	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
11 022	rot	„	blau	„	„	rot	„	blau	„	„	„	„	„	„	„
10 415	blau	rot	„	„	„	blau	rot	rot	„	„	—	—	—	—	—
10 666	„	„	rot	—	„	„	„	„	—	„	rot	rot	blau	vergärt	negativ
12 574	„	„	blau	—	„	„	„	„	vergärt	„	—	—	—	—	—

1:50 für Dysenterie spezifisch und daher durchaus beweisend ist; 2) daß von den frischen Krankheitsfällen im Verlaufe der 1. Krankheitswoche die Aussicht auf einen positiven Ausfall der Reaktionsverhältnisse verhältnismäßig gering ist und nur in ca. 1/3 der Fälle (31,5 Proz.) auftritt. Bei älteren Fällen steigt die Häufigkeit des Auftretens der Agglutinine im Durchschnitt auf ca. 75 Proz.

Von diesen beiden Ziffern ist selbst die niedrige noch immer so hoch, wie die Ausbeute der bakteriologischen Stuhluntersuchung. Die Höhe der 2. Ziffer übertrifft die der Stuhluntersuchung unter den günstigsten Verhältnissen bei weitem.

Ich bemerke hier noch, daß durch systematische Serumuntersuchung das Resultat noch eine weitere Verbesserung zeigt. Ich habe bei 32 Patienten in Intervallen wiederholt Blut entnommen und die Agglutinations-

Prot.-No.	Vergleichende Agglutination mit			
	Shiga-Kruse-Serum	Flexner-Serum	„Y"-Serum	Strong-Serum
10 837	—	1:200	1:100	1:800
10 282	—	1:400	1:100	1:200
10 271	—	1:200	1:200	1:800
10 636	—	1:800	—	1:1600
10 652	—	1:200	—	1:800
10 844	—	—	—	1:800
12 842	—	1:800	1:200	1:800
14 297	1:100	1:800	1:800	1:1600
10 839	—	1:800	—	1:400
10 899	—	—	—	1:800
10 280	—	1:200	—	1:400
10 275	—	1:400	—	1:200
11 239	—	—	—	1:200
11 389	1:100	1:200	—	1:400
11 351	—	1:100	—	1:800
11 396	—	—	—	1:1600
11 787	—	1:100	—	1:200
10 828	—	1:400	1:200	1:400
12 751	—	—	—	1:200
10 624	—	—	—	1:100
10 694	—	1:800	—	1:200
10 413	—	1:800	—	—
11 132	—	1:1600	—	—
11 216	—	1:800	—	—
10 833	—	1:400	—	—
12 126	—	1:1600	—	—
12 436	—	1:1600	—	—
9 716	—	1:1600	—	—
16	—	1:1600	—	—
10 273	—	1:1600	—	—
11 388	—	1:200	—	—
10 348	—	1:1600	—	1:100
12 548	—	1:400	—	—
10 701	—	1:100	—	—
11 129	—	—	1:1600	—
10 278	—	—	1:200	—
5	—	—	1;1600	—
11 940	—	—	1:1600	—
11 265	—	—	1:400	—
12 547	—	—	1:200	—

probe angestellt; von diesen Patienten waren nur 5, deren Serum auf die Dauer keine Agglutinine enthielt, bei den übrigen, also in über 84 Proz., trat früher oder später die Reaktion ein. Der Wert der Agglutinationsprobe bei Dysenterie ist demnach der Widalschen Probe bei Typhus zumindest als ebenbürtig an die Seite zu stellen.

Zum Schluß meiner Mitteilung möchte ich noch erwähnen, daß durch therapeutische Injektionen von Dysenterievakzine, die in kurzen Intervallen auch wiederholt vorgenommen wurde, kein Ansteigen des Agglutinationstiters festzustellen war. Die bakteriotherapeutischen Versuche sind auf der Infektionsabteilung des Garnisonspitals von Oberarzt Dr. Szécsi auf meine Anregung schon im Sommer 1917 ausgeführt worden, und zwar mit deutlichem Erfolg. Ueber das Resultat dieser Behandlung, die ich aber nicht als spezifische Immuntherapie, sondern als parenterale Eiweißtherapie ansehe, ist von uns dem kgl. ung. Aerzteverein in Budapest berichtet (13. April 1918).

Literatur.

Almagia, Arch. f. Hyg. Bd. 59. 1910.
Blackham, zit. nach Lentz.
Deyke-Reschad, Die Dysenterie in Konstantinopel. Jena 1904.
Dienes, Feldärztl. Blätt. 1916.
Dresel-Marchand, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 76.
Falta-Kohn, Wien. klin. Wochenschr. 1915.
Friedemann, Deutsch. med. Wochenschr. 1916.
Fürth, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14. 1910.
Gay, Pennsylv. med. Bull. 1903.
Ghon-Roman, Wien. klin. Wochenschr. 1915.
Gózony-Lénárd, Magyar Orvosi Arch. 1913.
Knox-Shorer, Journ. of exp. Med. Vol. 8. 1906.
Kolle-Dorendorf, zit. nach Dienes.
Kuhn-Gildemeister-Woithe, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 31. 1911.
Lentz, Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg. Bd. 3.
Loewenthal, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 72. 1912.
Luksch, Wien. klin. Wochenschr. 1906.
Morgan, Journ. of Hyg. Vol. 11. 1911.
Pachnio, Klin. Jahrb. Bd. 24. 1911.
Posselt-Sagasser, Wien. klin. Wochenschr. 1911.
Schiemann, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82.
Schmidt, ebenda. Bd. 81.
Schmitz, ebenda. Bd. 84.
Shiga, ebenda. Bd. 60. 1908.
Sonne, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 75 u. 76.
Vaillard-Dopter, Press. méd. 1903.

Bacterium (Proteus) anindologenes bei gesunden und kranken Säuglingen.

[Mitteilung aus der Abteilung für Tropenhygiene des Kolonial-Instituts, Amsterdam.]

Von Prof. Dr. **J. J. van Loghem.**

Vor einigen Jahren habe ich darauf hingewiesen, daß man innerhalb der Gruppe der Proteus-Bakterien eine nicht-indolbildende Art (Bacterium anindologenes) von dem indolbildenden Hauserschen Bazillus (Bacterium vulgare) trennen solle. Ausgehend von einer

Beobachtung Steensmas[1]), daß die Reaktion nach Salkowski mit Schwefelsäure und Nitrit positiv ausfallen kann, ohne daß Indol vorhanden ist, haben wir[2]) mehrere Proteus-Stämme gefunden, welche alle unfähig sind, Indol zu bilden, deren Peptonwasserkulturen indessen eine stark positive Salkowskische Reaktion geben. Auch mittels serologischer Methoden (Agglutination, Komplementbildung) konnte ich feststellen, daß die Anindologenes-Stämme zusammengehören und sich von den Vulgare-Stämmen trennen lassen[3]).

Seitdem hat Missionsarzt K. P. Groot[4]) in unserem Institute eine größere Reihe von Proteus-Stämmen untersucht und bestätigt, daß Bacterium anindologenes als eine selbständige Art zu betrachten ist. Groot hat die von mir[5]), Baudet[6]), Elders und die von ihm selber isolierten Anindologenes-Stämme in Peptonen von verschiedener Herkunft (Witte, Chassaing, Cornélis) gezüchtet, ohne jemals die Bildung von Indol feststellen zu können. Zur Auffindung des Indols benutzte er die Nitroprussidnatriumreaktion, die Destillation, die Ehrlichsche Methode mit Paradimethylamidobenzaldehyd und besonders die Modifikation nach Porcher und Panisset[7]): Ausschütteln mit Aether, Hinzufügen einer alkoholischen Lösung des p-Dimethylamidobenzaldehyds und, mittels einer auf den Boden des Reagenzröhrchens geführten Pipette, von Salzsäure.

Auch auf die Anwesenheit von Tryptophan (Indolaminopropionsäure) im Nährboden hat Groot seine Aufmerksamkeit gerichtet. Die beiden französischen Peptone (Chassaing und Cornélis) enthalten Tryptophan; die Anindologenes-Stämme zeigten sich aber nicht imstande, in aus solchen Peptonen hergestellten Kulturmedien Indol abzuspalten. Ebensowenig konnte Indol nachgewiesen werden in den, auch von Baudet geprüften, Tryptophannährböden, in welchen das Tryptophan von den anindologenen Bakterien (bis zur negativen Tryptophanreaktion) abgebaut wird[8]).

Groot hat auch meine serologischen Untersuchungen über die Zusammengehörigkeit der Anindologenes-Stämme und ihre Stellung gegenüber Bacterium vulgare wiederholt und meinen Befund bestätigt, daß ein Serum, mit einem Anindologenes-Stamm bereitet, nicht jeden anderen Anindologenes-Stamm agglutiniert. Auch kann ein Anindologenes-Serum, bei fortgesetzter Immunisierung, seine agglutinatorische Kraft allmählich auf mehrere Stämme[9]) ausbreiten. Mit mehreren Anindologenes-Seris gelingt es aber, die agglutinatorische Beziehung aller Stämme festzustellen. Gegenüber „indologenen“ Bacterium vulgare-Stämmen verhalten sich die Anindologenes-Sera meistens negativ, während, umgekehrt, die Vulgare-Sera nur selten einigermaßen die anindologenen Stämme beeinflussen.

In unzweideutiger Weise ist also festgestellt worden, daß es zur Proteus-Gruppe gehörige Stämme gibt, welche unter keinen Umständen fähig sind, Indol zu bilden (selbst nicht bei Benutzung der Indolaminopropionsäure als Stickstoffquelle), und daß die Znsammengehörigkeit dieser Stämme durch den Ausfall der Agglutinationsreaktion bestätigt wird. Da diese Stämme auch in ihren morphologischen und sonstigen biochemischen Eigenschaften übereinstimmen, unterliegt es keinem Zweifel

---

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. S. 295.

2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912. S. 19.

3) Folia microbiol. Vol. III. 1915. H. 3.

4) Bijdrage tot de rangschikking der zoogenaamde Proteus-bacillen. [Acad. Proefschr.] Amsterdam 1917. (Ann. de l'Inst. Pasteur T. 32. 1918. p. 299.)

5) l. c.

6) Folia microbiol. Vol. II. 1913. p. 261.

7) Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 28. 1914. p. 855 (Berthelot).

8) Groot hat gefunden, daß man bei der gewöhnlichen Ausführung der Ehrlichschen Reaktion (mit Kaliumpersulfat) in alten, tryptophanhaltigen Kulturen der anindologenen Stämme eine rote Farbe beobachten kann. Die Farbe beruht dann aber nicht auf der Anwesenheit von Indol, wovon man sich durch Destillation, durch die Modifikation nach Porcher und Panisset, oder durch Ausschütteln mit Chloroform überzeugen kann.

9) Diese, als „intraspezifisch“ zu bezeichnenden Unterschiede zwischen Immunseren kann man auch bei schwachen Typhusimmunseris gegenüber Typhusstämmen verschiedener Herkunft beobachten (van Loghem, Geneesk. Blad. Bd. 13. 1908. p. 98).

mehr, daß sie als Repräsentanten einer neuen Art: Bacterium anindologenes, aufzufassen sind[1]).

Das Vorkommen von Bact. anindologenes in der Natur. Die beiden ersten Stämme wurden von mir aus dem Harn eines diabetischen Kranken (Pneumaturiefall) und aus einem vermutlich vom Darme ausgegangenen Abszesse der Bauchwand gezüchtet. Die weiteren anindologenen Stämme fanden meine Frau und ich in einer Sammlung von 30 Proteus-Stämmen, die im Pathologischen Laboratorium in Medan (Sumatra) aus Darminhalt und Fäzes isoliert worden waren. Baudet in Leiden züchtete 2 Stämme aus Harn (Pyelitis und Paranephritis), 1 aus Empyemeiter. Elders in Haag fand ein Bact. anindologenes in den Fäzes eines Kranken mit indischer Spru. Als wir im Králschen Museum nach Gelatine verflüssigenden Proteus-Stämmen anfragten, bekamen wir 6 Anindologenes-Stämme (Til, Ohne Bez., J., K., 163 und Wien 27)[2]); über ihre Herkunft konnte man uns berichten, daß sie alle von Prof. Kraus bei Menschen isoliert worden waren. Auch aus den Fäzes eines normalen Kaninchens habe ich Bact. anindologenes gezüchtet. In faulendem Fleisch, Mist, Gartenerde usw. haben wir zahlreiche indologene, bis jetzt aber niemals Anindologenes-Stämme gefunden.

Die vielen Mitteilungen über Proteus-Bakterien bei Säuglingen haben Groot veranlaßt, die Fäzes einer Anzahl junger Kinder auf Bac. anindologenes zu untersuchen. Bei 26 Säuglingen fand er 14mal Proteus-Bazillen, bei 23 älteren Kindern (von 1—10 Jahren) nur 2mal. Von diesen 16 Stämmen waren 8 Bact. anindologenes. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß der Darmkanal der Säuglinge eine reiche Fundgrube des Bact. anindologenes ist.

Proteus-Bazillen sind schon längst von verschiedenen Untersuchern [Baginsky[3]), Booker[4]) u. a.], besonders aber von Metschnikoff[5]) und seinen Schülern Bertrand und Frl. Tsiklinsky, mit der Sommerdiarrhöe der Säuglinge in Zusammenhang gebracht worden. Metschnikoff fand sie 204mal in 218 Fällen (93 Proz.), Bertrand 55mal in 55 Fällen (100 Proz.) und Tsiklinsky 51mal in 78 Fällen (65 Proz.). Es ist aber bemerkenswert, daß die Kontrollzahlen bei gesunden Säuglingen teilweise sehr hochgehen, teilweise aber bei den 3 Untersuchern stark untereinander abweichen. Metschnikoff fand bei 39 normalen Kindern nicht weniger als 20mal Proteus-Bazillen, d. h. 51 Proz., während Bertrand sie bei 24 Kindern nur in 8 Proz. fand, und Tsiklinsky bei 40 Kindern in 20 Proz.

Es war für mich von doppeltem Interesse, die Untersuchungen von

1) Die Ansicht Berthelots: „l'espèce Proteus anindologenes van Loghem n'a aucune raison d'être" (Ann. de. l'Instit. Pasteur. T. 28. 1914. p. 864) halte ich für ungenügend begründet. Aus seiner Mitteilung, daß einige anfangs anindologene Stämme später Indol bildeten, könnte man vermuten, daß dieser Forscher nicht immer mit Reinkulturen gearbeitet hat. Die gewöhnliche Isolierungsweise von Proteus-Bazillen aus Fäzes (Impfung ins „Kondenswasser" des Nährargars) bringt diese Gefahr mit sich.

2) Mit einem dieser Stämme haben Epstein und Morawetz (Wien. klin. Wochenschr. 1917. S. 399) vergleichende Untersuchungen gemacht mit X-Stämmen von Weil-Felix). Ich kann bestätigen, daß die X-Stämme, die Indol bilden, stärker als die meisten Vulgare-Stämme von Anindologenes-Seris mitagglutiniert werden.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 20.

4) John Hopkins-Hospit. Rep. Vol. 6. 1897 p. 159.

5) Ann. de l'Instit. Pasteur T. 28. 1914. p. 89, 121; 1917. p. 517.

Metschnikoff und seinen Schülern zu wiederholen. Das Weitauseinandergehen ihrer Kontrollzahlen führte mich zur Frage, ob vielleicht die künstliche oder natürliche Ernährungsweise der Kinder das Vorkommen von Proteus-Bazillen in den Fäzes beeinflußt. In Beziehung zur Frage der Aetiologie der Sommerdiarrhöe ist es nötig, die kommensalen Darmbakterien der Brustkinder und der Flaschenkinder getrennt zu untersuchen.

Außerdem hielt ich es für wichtig, dem Bacterium anindologenes speziell Rechnung zu tragen, da wir die Repräsentanten dieser Art nicht selten schon unter pathologischen Verhältnissen angetroffen haben. Auch aus der Tatsache, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, Anindologenes-Bakterien in der freien Natur zu finden, dürfte man schließen können, daß die saprophytischen Eigenschaften des Anindologenes-Bazillus, im Gegensatz zum Bact. vulgare, seinem Kommensalen, in ihren parasitischen Eigenschaften nachstehen.

Tab. I gibt das Resultat meiner Untersuchungen ohne Spezifizierung der gefundenen Proteus-Bazillen. Unter A sind die positiven Ergebnisse des direkten Verfahrens verzeichnet (Impfung einer Oese der Fäzes in das „Kondenswasser" des Agars mit nachherigem raschen Oberflächenwachstum); unter B die positiven Ergebnisse des Anreicherungsverfahrens (Impfung in Bouillon, nach 24 Stunden Ueberimpfung in das „Kondenswasser" des Agars usw.). Die untersuchten Fäzes waren fast immer Windeltuchfäzes, von der Mutter oder der Wärterin in ein Löffel-Fäzesfläschchen übertragen (die charakteristischen Unterschiede zwischen den Ergebnissen bei Brust- und Flaschenkindern beweisen die Brauchbarkeit der Methode). Große Sorgfalt wurde der Herkunft des Materials gewidmet. Die gesunden Flaschenkinder und die Mehrzahl der Brustkinder gehörten gut situierten Familien; das Krankenmaterial stammte aus dem „Emma-Kinderziekenhuis" und der Universitätsklinik.

Tabelle I.

	Zahl der untersuchten Kinder	Proteus-Bazillen ohne nähere Spezifizierung			
		A (direktes Verfahren)		B (Anreicherung)	
		absolut	Proz.	absolut	Proz.
Gesunde Brustkinder	55	2	**3,6**	10	**18,2**
Gesunde künstlich genährte Kinder	17	8	**47,0**	10	**58,8**
Kranke (nicht darmkranke) künstlich genährte Kinder	63	25	**39,7**	39	**61,9**
Darmkranke, künstl. genährte Kinder	94	46	**48,9**	73	**77,7**

Soweit sie den Unterschied zwischen natürlich und künstlich genährten Kindern betreffen, sind die Resultate nicht zweifelhaft. Bei Brustkindern sind Proteus-Bazillen bei direkter Impfung Ausnahme (3,6 Proz.), bei gesunden Flaschenkindern dagegen ein gewöhnlicher Befund (47 Proz.).

Zwischen gesunden Flaschenkindern einerseits und kranken (darmkranken oder nicht) Kindern andererseits ist ein deutlicher Unterschied nicht zu bemerken.

Gruppiert man aber die Gruppe der darmkranken Kinder in 2 Untergruppen: 1) Sommerdiarrhöe, Enteritis acuta, alimentäre Intoxikation,

2) Dyspepsie und Dekomposition, so ist ein Unterschied innerhalb dieser Gruppe unverkennbar, wie aus Tab. II ersichtlich ist. In der 1. Untergruppe (Sommerdiarrhöe usw.) wird schon beim direkten Verfahren ein Wert erreicht (74,2 Proz.), welcher mit dem Durchschnittsbefund der französischen Untersucher (93, 100 und 65 Proz.) übereinstimmt.

Tabelle II.

Darmkranke, künstlich genährte Säuglinge	Zahl der untersuchten Kinder	A (direktes Verfahren)		B (Anreicherung)	
		absolut	Proz.	absolut	Proz.
1. Sommerdiarrhöe usw.	10	23	**74,2**	27	**87,1**
2. Dyspepsie und Dekomposition	63	23	**36,5**	46	**73,0**

Das Ergebnis einer näheren Spezifizierung der gefundenen Proteus-Bazillen (Bact. vulgare oder Bact. anindologenes) ist in Tab. III zusammengestellt:

Tabelle III.

	Zahl der untersuchten Kinder	A (direktes Verfahren)				B (Anreicherung)			
		Bact. anindologenes		Bact. vulgare		Bact. anindologenes		Bact. vulgare	
		absol.	Proz.	absol.	Proz.	absol.	Proz.	absol.	Proz.
Gesunde Brustkinder	55	2	**3,6**	0	**0,0**	4	**7,3**	6	**10,9**
Gesunde, künstlich genährte Kinder	17	4	**23,5**	4	**23,5**	2	**11,8**	8	**47**
Kranke (nicht darmkranke), künstlich genährte Kinder	63	11	**17,5**	14	**22,2**	9	**14,3**	30	**47,6**
Darmkranke künstlich genährte Kinder: Sommerdiarrhöe, Ent. ac. alim. Intox.	31	16	***51,6***	7	**22,6**	7	**22,6**	20	**64,5**
Darmkranke künstlich genährte Kinder: Dyspepsie und Dekomposition	63	10	**15,9**	13	**20,6**	7	**11,1**	39	**61,9**

Zweierlei tritt dabei deutlich hervor:

1) Bacterium anindologenes wird bei der Anreicherung vom Bacterium vulgare in den Hintergrund gedrängt; sein geringeres saprophytisches Vermögen kommt hierdurch wieder zum Ausdruck (s. o.).

2) Bacterium anindologenes nimmt in der Sommerdiarrhöegruppe eine eigene Stellung ein. Während Bact. vulgare bei allen Gruppen (die Brustkinder ausgenommen) fast denselben Prozentsatz gibt (23,5, 22,2, 22,6 und 20,6), übersteigen die Anindologenes-Befunde bei den an Sommerdiarhöe usw. erkrankten Säuglingen 50 Proz.

Bei einem Versuche, obige Tatsachen zu deuten, ist besonders den zwei folgenden Möglichkeiten Rechnung zu tragen:

1) Bacterium anindologenes, das weniger zum Saprophytismus geneigt ist als Bacterium vulgare, gehört zu den Darmkommensalen des künstlich genährten Säuglings und findet im akut erkrankten Darme bessere Gelegenheit zum Gedeihen als gewöhnlich. Pathogene Bedeutung würde ihm nicht beizumessen zu sein.

2) Bacterium anindologenes gehört zu den Darmkommensalen des künstlich genährten Säuglings; ebenso wie andere Darmkommensalen[1] (B. coli, B. paratyphi B, B. pseudotuberculosis rodentium), vermag es sich, unter bestimmten, den Wirt schädigenden Umständen, stark zu vermehren und pathogene Eigenschaften zu entfalten. Ueber Versuche zur näheren Beleuchtung dieser Möglichkeiten hoffe ich später zu berichten.

April 1918.

1) van Loghem J. J., Het grensgebied van commensalisme en parasitisme. (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1917. p. 994.)

Nachdruck verboten.

Züchtungsbedingungen des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus und Brauchbarkeit des Endoschen Nährbodens.

[Aus dem bakteriologischen Feldlaboratorium No. 25.]

Von Assistenzarzt Dr. **Heinrich Egyedi,**

Vorstand des Laboratoriums beim österr.-ungar. Reservespital in Damaskus.

Wie bekannt, vermögen die Bakterien nur bei einer gewissen, auf enge Grenzen beschränkten Reaktion der Nährsubstrate sich zu vermehren und ihre sonstigen Lebenserscheinungen zu äußern. Diese, unter natürlichen Bedingungen konstanten und charakteristischen Grenzen stellen wichtige Merkmale mancher Bakterienarten dar. Wohlbekannt ist z. B. die Vorliebe des Choleraerregers für stärker alkalische Nährmedien, welchem Umstande mehrere elektive Nährmedien ihre Entstehung verdanken. Bezüglich der sonstigen Darmbakterien erwähnen die Handbücher keine wesentlichen Abweichungen von der Regel, wonach im allgemeinen die neutrale oder schwach alkalische Reaktion die am besten zusagende ist.

Dieselben Bedingungen sollen nach der Fachliteratur auch für die Dysenteriebazillen gelten, unabhängig davon, zu welcher der 4 Unterarten sie gehören.

So wird darüber in der großen, zusammenfassenden Arbeit von Lentz (1) über die Dysenterie folgendermaßen berichtet: „Auch kulturell verhält sich der Flexner-Bazillus ähnlich dem Shiga-Kruse-Typus. Er gedeiht leicht auf allen gebräuchlichen neutralen oder schwach alkalischen Nährböden.“ Und an einer anderen Stelle: „Der Shiga-Kruse-Bazillus wächst auf allen gebräuchlichen Nährböden gut. An die Alkaleszenz der Nährmedien stellt er keine besonders hohen Anforderungen; wenn er auch auf neutralen und leicht alkalischen Nährmedien am besten fortkommt, so paßt er sich doch leicht auch schwachsauren und stärker alkalischen Reaktionen des Nährbodens an.“ Kruse (2) findet in der mit seinen Schülern verfaßten Abhandlung auch kein abweichendes Verhalten in dieser Beziehung zwischen Dysenterie und Pseudodysenterie. Bernhardt (3) beobachtet zwar ein differentes Verhalten bei der Gewöhnung der Dysenteriearten an stärker alkalische Nährsubstrate, macht aber keine Mitteilung von einer schon im vorhinein vorhandenen Inkongruenz: „Es gelang nun wohl, alle Dysenteriebazillen, am leichtesten die Flexner- und Y-Typen allmählich an einen sehr hohen Alkaligehalt (bis zu 5 ccm 10 proz. Sodalösung auf 100 ccm neutralisierter Peptonbouillon) zu gewöhnen, während die Bakterien, in die stärker konzentrierte Alkalibouillon direkt von den gewöhnlichen Nährböden hineingebracht, zugrunde gingen.

Vor ca. 2 Jahren fiel mir bei der Kontrollprüfung eines Endoschen Nährbodens zuerst auf, daß, im Gegensatz zu den üppig gewachsenen Flexner-, Y- sowie Ty-Stämmen, der Shiga-Kruse-Bazil-

lus in Form punktförmiger, kümmerlicher Kolonien wuchs. Als ich die Menge der in Betracht kommenden chemischen Bestandteile des Nährbodens variierte, fand ich, daß das behinderte Wachstum durch den zu hohen Alkalizitätsgrad bedingt und durch dessen Herabsetzung wieder aufzuheben war. Nachdem ich dieselbe Tatsache mehr oder weniger ausgeprägt wiederholt beobachtet hatte, ging ich der Erscheinung systematisch nach. Ich fügte einem genau neutralisierten Agar eine 10-proz. Na_2CO_3 und 10-proz. HCl-Lösung im Verhältnis von 1/2, 1, 2, 3 und 5 Prom. hinzu und strich auf der Oberfläche der Platten 2 Shiga-Kruse- (1 frisch herausgezüchteten und einen alten Laboratoriumsstamm), 2 Flexner-, 2 Y- und 1 Ty-Stamm aus.

Das Verhalten der Bakterien hier, sowie an verschieden alkalisierten Endo-Nährböden möchte ich in den folgenden 2 Tabellen wiedergeben, wobei die Zahl 0 kein Wachstum, die Ziffern 1, 2 und 3 stufenweise größere Kolonien bedeuten:

Tabelle I.

Stamm	Zusatz von 10-proz. Sodalösung zu dem neutralen Agar im Verhältnis:						Zusatz von 10-proz. Salzsäure zu dem neutralen Agar im Verhältnis:				
	0 ‰	1/2 ‰	1 ‰	2 ‰	3 ‰	5 ‰	1/2 ‰	1 ‰	2 ‰	3 ‰	5 ‰
Ty	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0
Flexner	3	3	2	2	1	0	1	0	0	0	0
Y	3	3	2	2	1	0	1	0	0	0	0
Shiga	3	3	2	1	0	0	1	0	0	0	0

Tabelle II.

Stamm	Zusatz von 10-proz. Sodalösung zu dem Endoschen Nährboden im Verhältnis:			
	0 ‰ (neutr.	1/2 ‰	1 ‰	2 ‰
Ty	3	3	3	1
Flexner	3	3	3	2
Y	3	3	3	1
Shiga	3	2	1	0

Nach obigen Ergebnissen befindet sich also die Wachstumsgrenze des Shiga-Kruse-Bazillus für den Agar bei 2 Prom., für Endo bei 1 Prom. Sodazusatz. Der Unterschied wird offensichtlich durch den Milchzucker des Endo-Nährbodens verursacht, da es bekannt ist, daß der Zuckerzusatz auf die Lebensäußerungen vieler aërober Bakterien hindernd wirkt. Es zeigten sich im allgemeinen dieselben Resultate, wenn ich, die natürlichen Verhältnisse im Stuhle nachahmend, Shiga-Coli-Gemische auf den Nährsubstraten ausstrich.

Aehnlich verschiedenes Verhalten bemerkte ich zwischen dem Shiga-Kruse und den anderen Ruhrerregern bei einigen orientierenden Versuchen mit verschieden alkalisierten, flüssigen Nährböden, wobei aber die absoluten Grenzen wieder anderswo als beim Agar lagen.

Der Aufmerksamkeit wert sind diese Tatsachen einerseits theoretisch dadurch, daß somit zwischen giftbildenden und nichtgiftigen Dysenteriearten, neben sonstigen Differenzen, ein konstanter, eventuell auch differentialdiagnostisch benützbarer Unterschied in ihrem Alkalizitätsbedürfnis besteht, anderseits und hauptsächlich aber durch den Umstand, daß die für den Endo-Nährboden vorgeschriebene Reaktion bei den Ruhruntersuchungen eine Korrektur benötigt. Verf. (4) empfahl originell seinen

Nährboden für die Typhusuntersuchungen und stellte die Reaktion desselben dementsprechend ein (10 ccm 10-proz. Sodalösung auf 1 l Endo, also im Verhältnis von 1 Prom.) Heute benutzt aber ein großer Teil der Laboratorien die gleiche Vorschrift auch bei den Ruhruntersuchungen, für welchen Zweck aber der Nährboden eine Aenderung erfordert. Wie nämlich aus den obigen Auseinandersetzungen erhellt, bedeutet der 1-proz. Sodazusatz den Grenzwert des Wachstums des Shiga-Kruse-Bazillus und wirkt daher auf die Koloniegröße, eine der wichtigsten Bedingungen erfolgreicher Untersuchungen, ungünstig. Es kann aber bei einer so hohen Alkalizität, aus im Zustande des Nährbodens oder der Bakterien liegenden Gründen, das Wachstum gelegentlich auch gänzlich ausbleiben.

Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, möchte ich, da eine geringere Alkalität für die übrigen Darmbakterien auch nicht ungünstig ist, eine einheitliche Berichtigung der Endo-Vorschrift in dem Sinne vorschlagen, daß dessen Alkalisierung, anstatt 10 ccm, mit 4 ccm 10-proz. Sodalösung auf 1 l (0,4 Prom.) erfolgt.

Literatur.

1) Kolle-Wassermann, Handb. path. Mikroorg.
2) Kruse, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 57. 1907. H. 3.
3) Bernhardt, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. 1912. H. 2.
4) Endo, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904.

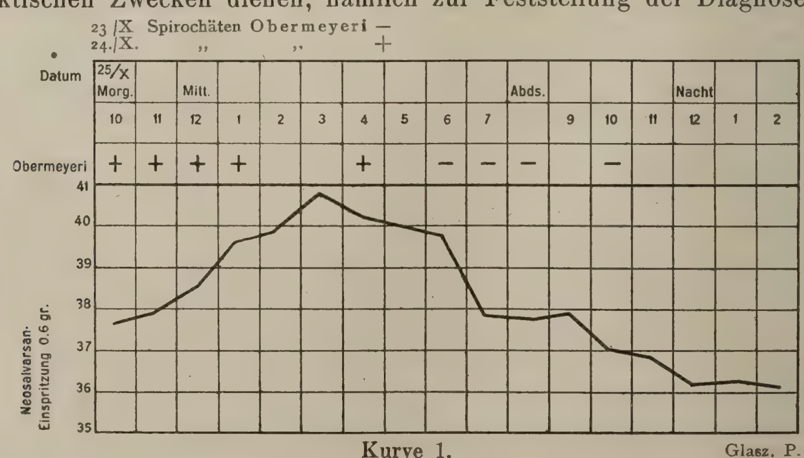
Beitrag zur Bakteriologie der Recurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke.

[Aus dem Städt. Typhuskrankenhaus in Radogoszcz bei Łódź und aus dem Städt. bakteriologischen Laboratorium in Łódź.]

Von Dr. med. et phil. **Stefan Sterling-Okuniewski.**

Mit 4 Kurven im Text.

Die bakteriologischen Untersuchungen, die an Rückfallsfieberkranken in Łódź (gegen 350 Fälle) ausgeführt wurden, sollten in erster Linie praktischen Zwecken dienen, nämlich zur Feststellung der Diagnose der

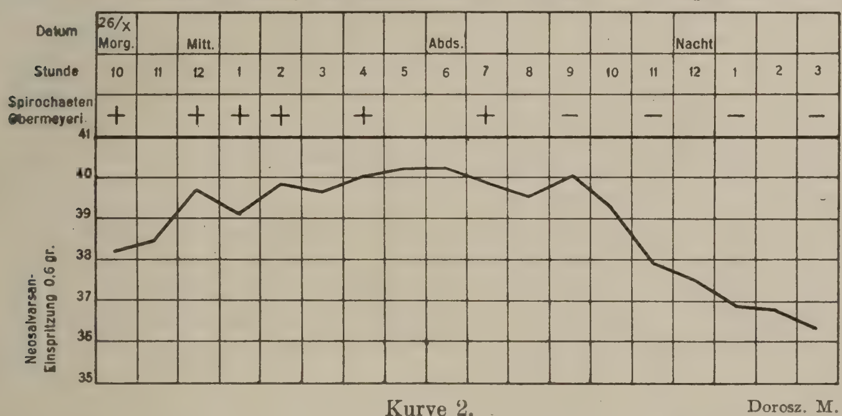


Kurve 1.

Glasz. P.

Krankheit, und zwar anfänglich besonders in den Fällen, wo die spezifische Serumreaktion für Bauchtyphus und Fleckfieber negativ ausgefallen war. Später wurde jedoch eine Reihe von Untersuchungen angestellt, die die Rahmen des Notwendigen überschritten; man widmete bestimmten biologischen Eigenschaften besondere Aufmerksamkeit, machte Versuche von Bakterienzüchtung, und endlich wurde der Einfluß von Neosalvarsan auf die Spirochäten im menschlichen Körper erforscht. Aus diesen Untersuchungen konnte ich folgende Schlüsse ziehen:

1) In morphologischer Hinsicht finden wir im Verlaufe der beobachteten Epidemie verschiedene Typen, nämlich eine größere oder kleinere Zahl von Windungen, längere und kürzere Individuen, manchmal bis zur „Riesengröße"; was die Dicke anbetrifft, so sind die Schwankungen auch ziemlich erheblich; manchmal findet man ganz dünne Individuen, die an die zartesten *Spirochaetae pallidae*, zuweilen wieder so dicke, daß sie, wenn sie außerdem kurz sind, an Trypanosomen erinnern. Bei ein und derselben Person finden wir gewöhnlich Spirochäten, die demselben Typus angehören, obwohl in Präparaten in ver-



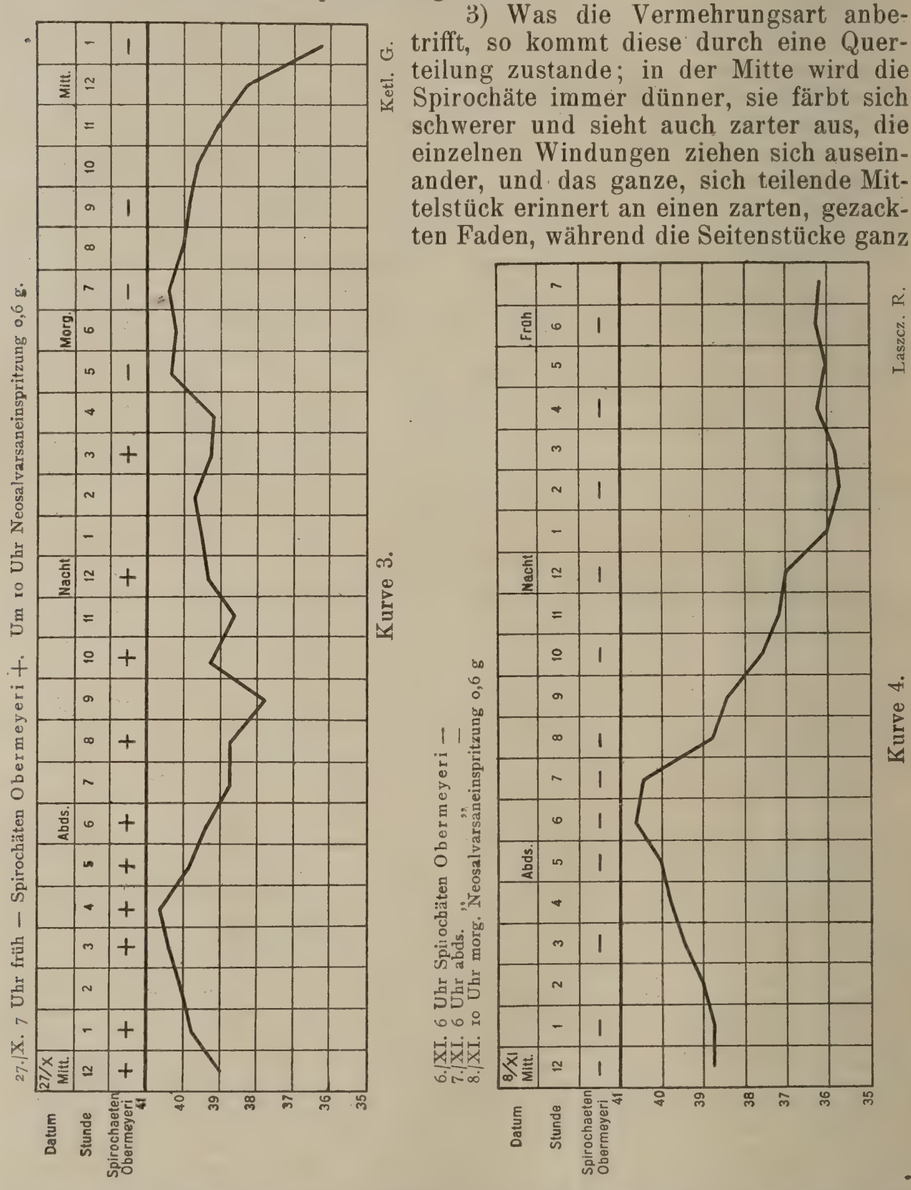
Kurve 2. Dorosz. M.

schiedenen Anfällen die morphologischen Unterschiede ziemlich groß sein können.

2) Was die Zahl anbetrifft, so können die Schwankungen sehr erheblich sein. Es gibt Fälle, wo man erst nach langem, mühsamem Suchen in vielen Präparaten endlich Spirochäten findet; in anderen wieder findet man in einigen Gesichtsfeldern 1—2 Spirochäten, dann wieder in je einigen Gesichtsfeldern einige Exemplare; ferner auch solche, wo in jedem Gesichtsfelde Spirochäten sind, und sogar in solcher Menge, daß sie ganze Zöpfe, Konglomerate und Knäuel bilden (Koch). Jedenfalls steht die Zahl der Spirochäten im Blute in keinem Verhältnis zu der Schwere des klinischen Verlaufs; es gibt Fälle, bei denen man eine Unmenge von Spirochäten findet und der Verlauf der Krankheit äußerst leicht ist, so daß die Befallenen gar keinen Eindruck von „Kranken" machen; dagegen gibt es Patienten, bei denen die Spirochäten fast ganz fehlen, und die doch schwere Krankheitssymptome zeigen. Es ist möglich, daß diese Erscheinungen eine Ursache einerseits in der verringerten Resistenzfähigkeit des menschlichen Organismus haben (die wenig virulenten Spirochäten vermehren sich massenhaft im Blute und bilden keine spezifischen bakteriziden Stoffe), andererseits in der vergrößerten Widerstandsfähigkeit der (virulenten) Spirochäten, welche unter

dem Einflusse der Serumschutzkörper im Blute verschwinden, aber noch längere Zeit in der Milz bleiben (Mietcznikow, Gabriczewsky) und zu einer schweren Erkrankung führen.

3) Was die Vermehrungsart anbetrifft, so kommt diese durch eine Querteilung zustande; in der Mitte wird die Spirochäte immer dünner, sie färbt sich schwerer und sieht auch zarter aus, die einzelnen Windungen ziehen sich auseinander, und das ganze, sich teilende Mittelstück erinnert an einen zarten, gezackten Faden, während die Seitenstücke ganz



Kurve 3.

Kurve 4.

deutliche Spiralen zeigen; allmählich kommt die Teilung zustande, und auf diese Weise zerfällt die Mutterspirochäte in 2 junge Spirochäten. Die Zeit der Teilung beträgt bei einzelnen Individuen nach Luft 10—15 Minuten. Nur in ganz seltenen Fällen kommen Längsteilungen vor; es tritt eine deutliche Gabelung der noch an einem Ende dicken Spirochäte in 2 dünnere am gegenüberliegenden Ende ein. Man findet verschiedene Stadien von der Anfangsperiode bis zur vollendeten Teilung einer Mutterspirochäte in 2 Tochterspirochäten.

In Tuschepräparaten (Methode von Burri) bemerkt man manchmal eine Art von Knospen. Vom theoretischen Standpunkte aus hätte angesichts der sich ständig bildenden Endverdickungen in der unlängst entdeckten Spirochaete nodosa (in der Krankheit von Weil) und der zufällig sich bildenden Verdickungen bei allen Spirochäten (Meirowsky) diese Tatsache eine erhebliche Bedeutung, indem sie angeben würde, daß außer den üblichen Teilungsformen noch besondere Arten der Vermehrung vorkommen, die wahrscheinlich von äußeren Bedingungen abhängig sind, wie das unlängst Almquist bei Eberths Bazillen beobachtet hat.

4) Alle Versuche, Spirochäten zu züchten, sind mißlungen. Als Nährboden wurde Menschenserum mit Sauerstoffzufuhr und unter Sauerstoffabschluß (mit einer Schicht von sterilem Paraffin bedeckt), wie auch die Methode von Ungermann benutzt, ebenso viele andere Nährböden mit Serum oder Ascitesflüssigkeit. Leider gaben aber alle Aussaaten negative Resultate, sogar nach einigen Wochen (bei Zimmertemperatur und im Brutschrank bei 37⁰). Im menschlichen Blute (defibriniert mit 1-proz. Natrium citric.) von demselben Kranken bleiben sie bei Zimmertemperatur etwa 6 Tage am Leben; später verlieren sie die Beweglichkeit und zeigen auf Tuschepräparaten verschwommene Konturen; nach Giemsa färben sie sich schlecht und undeutlich.

5) Tierversuche konnten nur in kleiner Zahl vorgenommen werden wegen der Schwierigkeit der Beschaffung von Meerschweinchen (diese Tiere sind am meisten empfindlich). In 2 Fällen wurde in das Bauchfell der Meerschweinchen je 1 ccm Blut eingespritzt (in einem Falle wenige Spirochäten, im zweiten zahlreiche im Blute). Die Meerschweinchen starben nicht. Von 2 jungen 3-monatligen Kaninchen, denen man in das Bauchfell je 1 ccm einspritzte, starb 1 nach 4 Tagen; in Blutausstrichpräparaten von diesem Kaninchen und in den Organen (Milz, Leber, Lymphdrüsen und Nieren) wurden Spirochäten nicht gefunden.

In 40 Fällen, wo den Kranken Neosalvarsan, hauptsächlich im 2. Anfall, eingespritzt wurde (in Mengen von 0,6 bei Erwachsenen und 0,3 bei Kindern), sank die Temperatur zur Norm

in 12 Fällen innerhalb von 12 Stunden
„ 7 „ „ „ 18 „
„ 16 „ „ „ 24 „
„ 5 „ „ über 24 „

In einer 2. Serie, welche 25 Fälle umfaßt, die bakteriologisch während des Anfalles jede Stunde nach der Neosalvarsaneinspritzung untersucht wurden, sank die Temperatur nach dem 2. Anfall zur Norm:

Temperatursenkung	in Fällen	Die Spirochäten wurden noch nach . . . Stunden gefunden
nach 10—12 Stunden	9	4—9 (Fig. 1 als Beispiel)
„ 13—18 „	9	4—12 („ 2 „ „)
„ 19—24 „ und länger	3	11—17 („ 3 „ „)

In 3 Fällen (aus der 2. Serie) wurden überhaupt keine Spirochäten gefunden (typischer Krankheitsverlauf; alle anderen serologischen Reaktionen negativ, die Familie ist gleichzeitig an Rückfallfieber krank — Fig. 4); in einem anderen Falle, wo die Temperatursenkung nach 10 Stunden eintrat, fand man noch 25 Stunden nach der Neosalvarsaneinspritzung die Spirochäten im Blutkreislauf. In Fällen, wo Neosalvarsan nicht gebraucht wurde, ist die Temperatursenkung gewöhnlich

später eingetreten als in Fällen, wo Neosalvarsan benutzt wurde; die Spirochäten finden wir natürlich auch längere Zeit im Blute, manchmal während der ganzen Dauer des Anfalles.

In vielen Fällen gehen in dem Blutkreislaufe (wenigstens dem peripheren) schon vor der Temperatursenkung Spirochäten zugrunde; manchmal findet man sie aber auch während der Temperatursenkung und sogar nach derselben bei normaler Temperatur. In der Zwischenzeit während der Anfälle und auch bei unbedeutenden Temperaturhebungen, die so oft beim Rückfallfieber bemerkbar sind, werden gewöhnlich Spirochäten nicht gefunden. Von mehreren untersuchten Fällen wurden nur in einem bei Temperaturhebung bis 37,8° vereinzelt Spirochäten gefunden.

Unter der Einwirkung von Neosalvarsan rollen sich nach 1—2 Stunden nach der Einspritzung die Spirochäten oft zusammen in Gestalt einer Uhrfeder; später nehmen sie wieder ihre gewöhnliche Gestalt an, und die Windungen treten zuweilen noch deutlicher hervor. Ob das Zusammenrollen eine Schutzvorrichtung ist oder ein krankhafter Zustand (die zusammengerollten gehen zugrunde, und im Blutkreislauf werden frische sichtbar), ist schwer zu deuten, um so mehr, als man in Spirochäten, die wir dann später finden, bestimmte morphologische Veränderungen bemerken kann; sie färben sich weniger deutlich, im Protoplasma kommen Lücken vor (hellere Stellen zwischen dunkler gefärbten), manchmal sieht man deutlich degenerierte Formen, besonders wenn längere Zeit seit der Neosalvarsaneinspritzung verstrichen ist.

Hier wäre schließlich noch zu erwähnen, daß man in vielen Fällen des Rückfallfiebers in vielkernigen Neutrophilen Granulationen findet, die sich gar nicht von den von Prowazek beschriebenen und auch von uns beobachteten Körpern unterscheiden, die von diesem Autor und anderen Forschern als spezifisch für Fleckfieber angesehen wurden. Die Häufigkeit dieser Erscheinung, auch während des Rückfallfiebers, weist darauf hin, daß man in den Prowazekschen Körperchen (im Gegensatz zu früheren Ansichten) keine spezifischen Eigenschaften für den Flecktyphus sehen kann, da sie auch bei anderen ansteckenden Krankheiten vorkommen können.

Literatur.

1. Goldberg, Wien. klin. Wochenschr. 1917. No. 36.
2. Graetz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 78. 1916.
3. Hoeßlin, München. med. Wochenschr. 1917. No. 33—34.
4. Koch, J., Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 34.
5. —, ebenda. 1917. No. 44.
6. —, ebenda. 1917. No. 45.
7. Kostoff, ebenda. 1917. No. 37.
8. Luft, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1916.
9. Mayer, Martin, München. med. Wochenschr. 1917. No. 2.
10. —, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 39.
11. Mühlens, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 37.
12. Prüssian, München. med. Wochenschr. 1916. No. 10.
13. Stintzing, ebenda. 1917. No. 5.
14. Töpfer, ebenda. 1916. No. 44.
15. Toyoda, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 76. 1914.
16. Wiener, E., Med. Klin. 1917. No. 39.

Neue Beobachtungen und Versuche über die Lebensfähigkeit der Kleiderläuse und ihre Eier.

Von Prof. Dr. **Albrecht Hase** (Jena).

Die Erfahrungen der letzten Zeit lehrten, daß die Frage der Läusebekämpfung noch nichts von ihrer Bedeutung verloren hat, wenn auch die Hauptgefahr einer allgemeinen Verlausung, dank der energischen und umsichtigen Maßnahmen der Sanitätsleitung des Heeres abgewendet wurde. Die Wichtigkeit dieses gefährlichen Parasiten, nicht nur vom hygienisch-sanitären, sondern auch vom wirtschaftlich-technischen Standpunkte aus, zwingt uns, unsere bisherigen Kenntnisse von seinen Lebensgewohnheiten und seinen biologischen Konstanten fortgesetzt zu revidieren, zu erweitern und zu vertiefen. Auftauchende Zweifel an der Richtigkeit unserer bisherigen Anschauungen werden auf diese Art entweder ihre Zurückweisung erfahren, oder aber es beweisen Tatsachen, gewonnen an der Hand von neueren und exakteren Versuchen, ihre Berechtigung.

In den Monaten März bis Juli habe ich mich erneut mit Untersuchungen der Kleider- und auch Kopfläuse befaßt. Alle diesbezüglichen Experimente sind noch nicht abgeschlossen, und besonders die „Kleider-Kopflausfrage" bedarf noch vieler Arbeit, ehe ich damit an die Oeffentlichkeit treten kann. Die mir im Herbst vorigen Jahres bei meinen Arbeiten mit der Kleiderlaus zugezogene schwere Infektion mit Recurrens brachte eine mehrmonatige Unterbrechung mit sich, während welcher Zeit sehr wichtige Kulturen eingingen und ich vollkommen von vorn beginnen mußte.

Einen Teil meiner Versuche brachte ich jetzt bis zu einem gewissen Abschluß, und ich will die Resultate der Oeffentlichkeit übergeben, schon deshalb, damit Fachkollegen ihre etwaigen entgegengesetzten Erfahrungen zum Ausdruck bringen könnten, was bei der Wichtigkeit der Frage unbedingt von Nöten ist, wenn wir das Leben der Laus ganz objektiv kennen lernen wollen. Worauf früher bereits hingewiesen wurde, ist es nötig, bei biologischen Feststellungen nur mit reichlichem Versuchsmaterial zu arbeiten, damit nicht bloße Zufälligkeiten für typisch gehalten werden; aber die Notwendigkeit eines massenhaften Materials erschwert und verlängert oft nicht unwesentlich die Arbeit.

Die praktisch am meisten interessierenden Fragen stehen natürlich im Vordergrunde, und sie sind auch, aus der Lage der Zeit heraus, den theoretisch oft sehr lockenden Aufgaben vorzuziehen. Letztere müssen bis auf ruhigere Zeiten mit ihrer Inangriffnahme verschoben werden.

Die Frage, wie lange Läuse — hier sind stets zunächst nur Kleiderläuse gemeint — und ihre Eier lebensfähig bleiben, erstere ohne Nahrung, hat das größte praktische Interesse; besonders dann, wenn Fleckfiebergefahr vorliegt und eine Entlausung gar nicht, oder doch nicht gründlich und durchgängig möglich ist. In diese Lage sind wir zum Teil jetzt versetzt, da die Rückwanderer im Osten mit einer derartigen Masse von Gepäckstücken und Hausrat aller Art ankommen, daß eine Entlausung dieser Gegenstände aus mancherlei Gründen — die ich

hier nicht erst des weiteren anführen kann, noch will — unterbleiben muß oder doch zum Mindesten sehr problematisch wird. Da liegt der Ausweg nahe, auf eine direkte Entlausung eben gänzlich zu verzichten und durch Aushungerung, d. h. durch Einschaltung einer entsprechenden Schutzfrist, das Gepäck und den Hausrat zu sanieren, d. h. zu entlausen, und damit die Gefahr der Fleckfiebereinschleppung und -weiterverbreitung zu beseitigen.

In ganz gleicher Lage befinden sich z. B. die Kleiderinstandsetzungswerkstätten, bei denen waggonweise Uniformen, Wäsche und Ausrüstungsgegenstände einlaufen. Alle diese Dinge zu entlausen, nach den bisherigen gebräuchlichen Methoden, kostet viel Zeit, Mühe und Geld. Auch hier liegt der Gedanke nahe und ist gar nicht so undiskutabel, auf alle weiteren Maßnahmen zu verzichten, und durch einfaches Lagernlassen, d. h. eben durch Einschalten einer gemessenen Schutzfrist (siehe oben), die Läuse und ihre Brut unschädlich zu machen. Eine derartige Schutzfrist ist aber nur dann ein „Schutz“, wenn sie unter Berücksichtigung aller in Frage kommenden Momente bemessen wurde; und das ist nicht so einfach.

Im wesentlichen sind 4 Punkte in Betracht zu ziehen und miteinander zu kombinieren, um eine Zeitangabe für die oben geforderte Schutzfrist machen zu können.

1) Wie lange lebt eine Laus ohne Nahrung bei verschiedenen Temperaturen? D. h. wie viel Hungertage vermag sie auszuhalten?

2) Wie lange (vom Tage der Nahrungsentziehung an gerechnet) legt eine hungernde Laus noch Eier? und bei welcher Temperatur?

3) Wie lange bleiben Läuseeier lebensfähig?

4) Wie lange können soeben geschlüpfte Larven, die noch nie Nahrung (das ist Blut) zu sich nahmen, am Leben bleiben?

Obige 4 Punkte unterzog ich einer Revision und bin zu Resultaten gelangt, die zum Teil von den bisherigen von anderen Autoren (vgl. Literaturverzeichnis) und von mir beträchtlich abweichen, wie ich des Einzelnen später hervorheben will. Die ganze Literatur anzuführen und zu diskutieren, würde hier zu weit führen. Wenn ich 1915 schrieb (Hase 1915. l. c. S. 2): „wir sind noch lange nicht am Ende dessen, was wir wissen möchten, und es wird noch geraume Zeit dauern, bis eine ‚Monographie‘ dieses Parasiten geschrieben werden kann, welche modernen Ansprüchen — in zoologisch anatomischer, biologisch-ökologischer und hygienisch-medizinischer Hinsicht genügt“, so hat es auch heute noch Gültigkeit, obwohl es der Arbeit vieler Forscher gelungen ist, unsere Kenntnisse über die Kleiderlaus in den letzten 4 Jahren beträchtlich zu erweitern.

---

1) Wie lange lebt eine Laus ohne Nahrung?

Maßgebend ist in erster Linie die Temperatur. Es werden ertragen:

bei $+35^\circ$ bis $+37^\circ$ = 1 Hungertag
„ $+25^\circ$ „ $+30^\circ$ = 2 Hungertage
„ $+10^\circ$ „ $+20^\circ$ = 7 „
„ $\pm 0^\circ$ „ $+6^\circ$ = 10 „

Oder, wenn wir die Gruppierung etwas anders gestalten, d. h. uach sommerlichen und winterlichen Temperaturen, so ergibt sich folgendes Schema.

Es werden ausgehalten:

a) in winterlicher Temperatur $\pm 0^\circ$ bis $+10^\circ$ = maximal 10 Hungertage
b) in sommerlicher „ $+10^\circ$ „ $+37^\circ$ = „ 7 „

Für die Praxis hätten wir mit den beiden Werten 10 und 7 Tagen zu rechnen. Um nun ganz sicher zu gehen, muß, besonders da zwischen sommer- und winterlicher Temperatur praktisch nicht immer unterschieden werden kann, der **äußerste Wert = 10 Hungertage** in Ansatz gebracht werden. Ueber 10 Tage hinaus bleibt nach den bisherigen Erfahrungen keine Laus am Leben; wohl aber gehen sie bei höherer Temperatur viel schneller (s. oben) zugrunde. Interessant ist es noch, daß Larven im allgemeinen widerstandsfähiger in dieser Hinsicht sind als erwachsene Tiere. In meiner ersten Arbeit (Hase 1915. S. 67) hatte ich als äußersten Wert 9 Tage angegeben; während der Drucklegung setzte ich die Untersuchungen fort und kam zu dem höheren Wert = 10 Tage, welchen ich jetzt, wenn auch nur in wenig Fällen, erneut bestätigt finde.

2) Wie lange legt ein Weibchen im Hungerzustande (vom Tage der Nahrungsentziehung an gerechnet) noch Eier, und bei welcher Temperatur?

Zunächst zum 2. Teil der Frage: bei welcher Temperatur werden Eier nicht mehr abgesetzt? Sikora (1915) gibt + 25° an; ich selbst habe aber bei Temperaturen um + 20° noch Eier, wenn auch wenige, ablegen sehen. Wie bei allen biologischen Zahlenangaben, sind auch hier Grenzwerte außerordentlich schwer festzustellen, und wir müssen für den hier in Betracht kommenden Zweck immer mit den äußersten Werten rechnen. Aus bestimmten Gründen habe ich deshalb früher (Hase 1916) als unteren Grenzwert + 15° angesetzt, und den wollen wir auch beibehalten. Berücksichtigt man zugleich das unter 1) Gesagte, so ergibt sich: in winterlichen Temperaturen unterbleibt die Eiablage, aber die Tiere selbst bleiben länger am Leben, und in sommerlichen Temperaturen gehen die Läuse schneller durch Hunger zugrunde, sorgen aber durch Absetzen von Eiern noch für Nachkommenschaft.

Nun ist es praktisch aber recht mißlich, sich an das Einhalten einer bestimmten Temperaturgrenze zu binden, einfacher ist es, eine bestimmte Zeit anzusetzen, und so kämen wir zum 1. Teil der Frage: an welchem Hungertage werden Eier, auch bei genügender Temperatur, überhaupt nicht mehr abgesetzt? — Da am 1. und 2. Hungertage sehr oft Eier zur Ablage kommen, so ist praktisch mit dieser Frist nichts anzufangen. Der **äußerste** von mir **beobachtete Wert ist der 5. Hungertag,** an dem noch Eier zur Ablage kamen, am 6. Hungertage nie mehr. Wir müssen also 5 Hungertage in Ansatz bringen, dann ist der Einfluß der Temperatur auf jeden Fall wettgemacht.

3) Wie lange bleiben Läuseeier lebens-, d. h. schlüpffähig?

Da wir noch nicht wissen, ob die Eier bzw. die daraus schlüpfenden Larven von Fleckfieberläusen gleichfalls infektiös sind, so ist diese Frage in jeder Hinsicht von schwerwiegender Bedeutung. Von wesentlichem Einfluß auf die Lebensfähigkeit, genauer und besser Schlüpffähigkeit der Eier, ist wiederum die Temperatur. Es handelt sich also zunächst darum, festzustellen, welches die niedrigste, konstante Temperatur ist, welche die Eier nötig haben, um auszuschlüpfen. Somit wissen wir dann zugleich den Wert für die längste Bebrütungsdauer bei ständig gleichbleibender Temperatur. Es schlüpfen die Eier nicht mehr aus, wenn die Temperatur ständig unter + 20° bleibt; frühere Angaben sind dahin zu berichtigen. Das Aus-

kriechen der Eier dauert bei ständig + 25° = 16 Tage nach den Angaben von Sikora (1916), die ich erneut bestätigen kann. Der Grenzwert ist auch in diesem Falle sehr schwierig festzulegen. Wir müssen also hier 16 Tage als längste bekannte Entwickelungszeit bei gleichbleibender Temperatur einsetzen, wenn wir nicht Gefahr laufen wollen, den Wert für die zu errechnende Schutzzeit zu niedrig zu bemessen.

Aus dem Gesagten geht zugleich hervor, daß bei einer konstanten Temperatur, die unter der unbedingt nötigen Bebrütungswärme bleibt, sich die Eier gar nicht entwickeln, oder aber die schon begonnene Embryonalentwickelung wird unterbrochen.

Dabei ist höchst wichtig für die Praxis, daß eine derartige Abkühlung der Eier nicht ihr Absterben zur Folge hat; sondern es tritt nur eine Verzögerung des Auskriechens der jungen Larven ein, die um so länger dauert, je länger die Untertemperaturen anhalten. Natürlich gilt dies nur innerhalb gewisser, gleich näher festzulegender Grenzen. Wenn wir also Läuseeier bebrüten und Kältetage in die Reihe der Bruttage einschieben, dann schlüpfen die Larven eben später aus. Für uns handelt es sich nun darum, festzustellen, um wie lange Zeit durch diesen Temperaturwechsel die Eierentwickelung verzögert werden kann.

Alle Versuche will ich hier nicht im Einzelnen aufführen, sondern nur ihre Resultate bringen, nebst den nötigen Erörterungen.

A.

Die zu beantwortende Frage lautet: um eine wie lange Zeit läßt sich das Ausschlüpfen der Larven durch Einwirkung von Untertemperaturen verzögern?

Um das Resultat gleich vorweg zu nehmen: es gelang mir bei erneuten diesbezüglichen Versuchen, das Ausschlüpfen der Larven um 11 Tage maximal zu verzögern, und zwar dadurch, daß ein täglicher Wechsel von Kälte und Wärme eintrat. Dazu ist noch zu bemerken, daß „Kälte" bei diesen Versuchen eigentlich gar nicht herrschte; präziser wäre es, „kühl" zu sagen, da ich die Eier bei einer Temperatur von + 10° bis + 12° gehalten habe. Es genügt aber, wie wir aus dem Eingang dieses Abschnittes 3 wissen, diese Temperatur bereits, um die Embryonalentwickelung zu unterbrechen.

Wenn ich also Eier am 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. Tage usw. bebrütete, und am 2., 4., 6., 8., 10. 12. ins Kühle brachte, so starben sie nicht ab, sondern die Entwickelung verzögerte sich. Nun geht diese Verzögerung durch diese Art des Temperaturwechsels natürlich nicht ad infinitum; es gelang mir nur, die Entwickelung um 11 Tage (maximal) zu verzögern.

Um weniger als 11 Tage das Ausschlüpfen zu verhindern, ist gar nicht schwer. Wenn ich zum Beispiel eine Bebrütungstemperatur habe, bei der die Eier am 6./7. Tage ausschlüpfen müßten, und ich schalte jedesmal einen Tag Kältewirkung dazwischen, so daß wir nach folgendem Schema verfahren:

1.	Tag	Wärme	7.	Tag	Wärme
2.	„	Kälte	8.	„	Kälte
3.	„	Wärme	9.	„	Wärme
4.	„	Kälte	10.	„	Kälte
5	„	Wärme	11.	„	Wärme
6.	„	Kälte	12.	„	Kälte
			13.	„	Wärme

dann kriechen die Larven eben erst am 13. Tage aus.

Recht bedeutsam ist es weiterhin, daß die Temperaturen, welche die Eientwickelung unterbrechen, gar nicht etwa außerhalb des Bereiches vom Alltäglichen liegen. Jede kühlere Nacht bringt uns solche Temperaturgrade. Schon 1915/16 beobachteten auch andere Autoren (Heymann 1915, Nocht u. Halberkann 1915, Müller 1915, Sikora 1915, Widmann 1915), daß eine einmalige Abkühlung den Eiern nichts schadet. Ich selbst prüfte diese Frage 1916 zum 1. Male, ohne Einzelheiten zu veröffentlichen; nur in meinem Vortrag zur Tagung des Deutschen Kongresses für innere Medizin zu Warschau 1916 (Hase 1916) sagte ich, mir sei eine Eiverzögerung um 9 Tage gelungen. Diese Zahl muß also nach den letzten Versuchen erhöht werden, und zwar auf 11, wie bereits gesagt.

Im praktischen Leben kommt nun gerade der tägliche Wechsel von Kälte und Wärme ganz allgemein vor; nämlich dann, wenn ein Verlauster seine Kleider nachts ablegt. Denn daß an der Aufbewahrungsstelle eine ständige Temperatur von $+25^0$ herrscht, dürfte doch recht selten im allgemeinen sein. Viel eher ist anzunehmen, es herrscht eine Temperatur, die eben unter der nötigen Bebrütungswärme bleibt.

Wie aus all dem Gesagten hervorgeht, kann man die Schlüpffähigkeit der Läuseeier um eine gar nicht zu kurze Zeitperiode verlängern, und das ist es, worauf es uns hier ankommt. Wollen wir also eine Schutzzeit zahlenmäßig festlegen, so müssen wir der längsten bekannten Bebrütungszeit bei niedrigster konstanter Temperatur, die mögliche Verzögerungszeit hinzufügen. Dies ergibt: 16 Tage Bebrütungszeit (bei $+25^0$) + 11 Tage Verzögerung = 27 Tage.

Doch auch hiermit sind noch nicht alle Eventualitäten erschöpft, wie ich weiterhin dartun werde.

B.

Es wurde die Frage geprüft, wie sich Läuseeier verhalten, wenn der Wechsel von Warm und Kalt nicht täglich eintritt, sondern wenn eine Reihe von Kältetagen mit Bruttagen wechselt. Das Resultat der Untersuchungen ist folgendes: bis zu 5 hintereinanderliegende Kältetage vertragen die Eier ohne jede Schädigung, und dabei ist es ganz gleichgültig, ob diese Kältetage am Anfang in der Mitte, oder kurz vor der Beendigung der Embryonalentwickelung eingeschaltet werden.

	I.	II.	III.	IV.
1. Tag	—	+	+	+
2. „	—	+	+	—
3. „	—	+	+	—
4. „	—	+	+	+
5. „	—	+	+	—
6. „	+	—	+	—
7. „	+	—	+	+
8. „	+	—	+	—
9. „	+	—	+	—
10. „	+	—	+	+
11. „	+	+	—	—
12. „	+	+	—	—
13. „	+	+	—	+
14. „	+	+	—	—
15. „	+	+	—	—
16. „	Lv!	Lv!	+	usw. tot
17. „			Lv!	

Wenn wir also nach den folgenden Arten (Schema I, II und III) Nissen behandeln, so schlüpfen in jedem Falle die Larven (Lv!) aus, da eben eine 1malige, bis zu 5 Tagen anhaltende Unterbrechung der Entwickelung nicht schädlich ist[1]).

Zum Schema III füge ich hinzu, daß nach dem letzten Kältetage noch einmal Bruttemperatur wirken muß, um die fast fertigen Embryonen zum Auskriechen zu veranlassen.

Durch diese Versuche wird uns klar, daß auch ein mehrtägiges Beiseitelegen von Kleidungsstücken, welche mit Nissen behaftet sind, gar keine Gewähr dafür bietet, daß später nicht doch noch junge Läuse ausschlüpfen.

Wenn wir dagegen Läuseeier nach dem Schema IV bebrüten, d. h. auch nur 2 Kältetage wechseln mit je 1 Bruttag, so sterben die Eier ab, da die Entwickelung zu langsam voranschreitet, bzw. zu oft unterbrochen wird. Natürlich sterben die Nisse auch bei Einschaltung von 3 und mehr Kältetagen. Also: ein täglicher Wechsel von Kälte und Wärme schadet nichts (s. A, Abs. 4); ein einmaliges Unterbrechen der Entwickelung, und sei es bis zu 5 Tagen, tötet die Eier nicht ab (siehe I–III) wohl aber gehen diese zugrunde, wenn ein fortgesetzter Wechsel von Warm und Kalt eintritt, bei mindestens 2-tägiger jedesmaliger Unterbrechung (siehe Schema IV).

Ich meine, zur Genüge zeigen uns derartige Versuche, daß das Leben der Kleiderlaus doch nicht so ganz einfach aufzudecken ist, wie es bei flüchtiger Betrachtung den Anschein hat.

Beantworten wir die unter 3) gestellte Frage, so ist unter Berücksichtigung alles dessen, was darüber ausgeführt wurde, zu sagen: Läuseeier bleiben unter gewissen Umständen bis zu 27 Tagen schlüpffähig.

4) Wie lange können soeben ausgeschlüpfte Larven hungern?

Durch mehr als eine Beobachtung wissen wir mit Sicherheit, daß Läuse, gleichgültig, ob es sich um Larven oder erwachsene Tiere handelt, nur Blut als Nahrung zu sich nehmen. Ich betone dies nochmals, weil mir in der Praxis so oft die Meinung begegnet ist — auch leider noch von Aerzten — dieser Parasit könne auch noch von anderer Nahrung leben. — Diese Vermutung liegt ja für den Uneingeweihten nahe, wenn er soeben geschlüpfte Larven beobachtet, die noch nie Nahrung zu sich genommen haben. Da taucht unwillkürlich die Frage auf, wovon leben denn diese jungen Tiere, welchen man die Möglichkeit nimmt, Blut zu saugen? Die Antwort ist die: Jede soeben geschlüpfte Laus hat eine gewisse Menge von Nahrungsvorrat (Dotterreste) aus dem Ei, die sie aus dem Embryonalleben ins Jugendstadium mit hinüber nimmt, um über die Zeit hinwegzukommen, bis es ihr eben gelingt, Blut zu saugen (vgl. Hase 1916. S. 21. Fig. 13). Mit diesem embryonalen Vorrat an Nahrung kommt die Larve auch eine Zeitlang aus. Für uns ist nun die wichtige Frage: wie lange? Ursprünglich hatte ich festgestellt, daß eine Larve I 4 Tage zu leben vermag auf Kosten ihres Dotterrestes. Jetzt prüfte ich die Frage erneut und fand 5 Tage Lebensfähigkeit bei Zimmertemperatur, d. h. $+15^\circ$ bis $+20^\circ$. Nun wissen wir, niedrigere Temperatur verzögert alle Lebensfunktionen der Laus,

1) Es bedeutet in den vorstehenden 4 Schemata: + = Wärme, d. h. Bruttemperatur; — = Kälte, d. h. unter der Bruttemperatur bleibend; in unserem Falle $10^\circ/12^\circ$.

auch die Verdauung; mithin ist es wahrscheinlich, daß soeben geschlüpfte Larven mit ihrem Nahrungsvorrat im Kühlen längere Zeit auskommen werden. Die diesbezüglichen Versuche gaben dem recht, aber nur bedingt. Ursprünglich hatte ich gefunden: Larven I können bei $+6^0$ 4 Tage am Leben bleiben, ohne je Nahrung zu sich genommen zu haben. Jetzt ist es mir gelungen, soeben geschlüpfte Larven (I) ohne jede Nahrungszufuhr 7 Tage am Leben zu erhalten bei einer Temperatur von $+10^0$ bis $+12^0$. Es ist dies eine Temperaturstufe, die in den Uebergangsjahreszeiten ganz alltäglich ist. Ich bin der Meinung, $+6^0$ ist doch schon zu kalt für diese zarten Larven, und die Kälte wirkt auf sie schon verheerend, während die jetzt gefundene Temperaturstufe von $+10^0$ bis $+12^0$ nur verzögernd für die Lebensfunktionen ist. Für unsere Zwecke hier müssen wir den neuen Wert von 7 Tagen in Rechnung bringen, da er den früher angegebenen überholt.

Wenn wir nun nach dem, was unter 1) bis 4) gesagt wurde, die Dauer der Schutzzeit berechnen, die gegebenenfalls nötig sein würde, um absolut sicher Läuse und ihre Eier durch die Methode der Aushungerung zu vernichten, ohne Rücksicht, ob es sich um Sommer- oder Wintertemperaturen handelt, so ist in Ansatz zu bringen:

a) 5 Tage, als äußerste Grenze des Ablegens von Eiern seitens hungernder Weibchen;

b) dazu die längste bekannte Bebrütungszeit (bei niedrigster konstanter Temperatur), das sind 16 Tage;

c) hierzu kommt eine mögliche Verzögerung der Eientwickelung durch Einwirkung kühlerer Temperaturen von 11 Tagen; und schließlich

d) ein 7-tägiges Hungern der etwa ausgeschlüpften Larven.

Rechnen wir zusammen, so ergibt sich $5 + (16 + 11) + 7 = 39$ Tage; wobei die Klammer bedeutet, daß diese Zeit für die Lebensdauer der Nissen in Anschlag zu bringen ist.

Wollte man also Gegenstände aller Art, Hausrat, Kleider usw. durch die Methode der Aushungerung entlausen und damit für Fleckfieberverbreitung ausschalten, so ist nach unseren jetzigen Kenntnissen eine **39-tägige Schutzfrist** einzuschalten, eine Frist, die für die Praxis doch zum Teil reichlich lang sein dürfte.

Bei der Errechnung dieser etwaigen Schutzfrist mußten natürlich von allen in Betracht kommenden Momenten die äußersten bekannten, oder erst durch erneute Experimente bekannt gewordenen Zahlenwerte eingesetzt werden, damit eben ein tatsächlicher Schutz hierdurch gewährleistet wird. Klar ist es natürlich, daß wohl in den seltensten Fällen alle Momente zusammentreffen werden. — Andererseits erklären uns die verhältnismäßig hohen Zahlen, die in den einzelnen Abschnitten 1) bis 4) aufgeführt werden mußten, wie es oft kommt, daß jemand nach selbst verhältnismäßig langer Zeit, nachdem er mit Verlausten selbst nicht mehr in Berührung kam, doch noch mit Läusen infiziert sein kann. Sei es nun durch spät abgelegte Eier, sei es durch hungernde Läuse, bzw. junge Larven selbst.

Literaturverzeichnis.

Nur ganz wenig Zitate bringe ich, und zwar die Autoren, auf die ich in vorstehenden Zeilen Bezug nahm. Ein ausführliches Literaturverzeichnis findet sich in der unter No. 4 genannten Arbeit.

1) Hase, A., Beiträge zu einer Biologie der Kleiderlaus. Berlin (P. Parey) 1915.
2) — Ueber die Entwickelungsstadien der Eier und über die Larven der Kleiderlaus. (Naturw. Wochenschr. N. F. Bd. 15. 1916. No. 1.)
3) — Zur Naturgeschichte der Kleiderlaus. (Dermatol. Wochenschr. Bd. 62. 1916.)
4) — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Läusebekämpfung. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 81. 1916.)
5) — Die Biologie der Kleiderlaus. (Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. in Warschau. 1916.)
6) Heymann, B., Die Bekämpfung der Kleiderläuse. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 80. 1915.)
7) Müller, Josef, Zur Naturgeschichte der Kleiderlaus. Wien u. Leipzig 1915.
8) Nocht, C., u. Halberkann, J., Beiträge zur Läusefrage. (München. med. Wochenschr. 1915. No. 18.)
9) v. Prowazek, S., Bemerkungen über die Biologie und Bekämpfung der Kleiderlaus. (München. med. Wochenschr. 1915. No. 2.)
10) Patton, W. C., u. Cragg, Th. W., A Textbook of medical Entomology. London 1913.
11) Sikora, H., Beiträge zur Biologie von Pediculus vestimenti. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 76. 1915.)
12) Warburton, Report on a preliminary investigation on flock as a possible distributor of vermin and on the life history of body-louse. (Rep. Local Governm. Board. London 1910.
13) Widmann, E., Beiträge zur Kenntnis der Biologie der Kleiderlaus und deren Bekämpfung. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 80. 1915.)
14) Wülker, G., Zur Frage der Läusebekämpfung. (München. med. Wochenschr. 1915. No. 18.)

Cysticercus pisiformis Leporis cuniculi L.

Von Dr. **Hermann Schöppler.**

Es ist bekannt, daß der Cysticercus pisiformis die Finne der Taenia serrata Goeze ist. Auch wissen wir, daß ihr Vorkommen im Abdomen bei Hasen und Kaninchen häufig zur Beobachtung kam. Hering und Zürn (4) haben sogar die Anwesenheit von Cysticercus pisiformis bei den Hasen für identisch mit der von den Jägern als Hasensyphilis bezeichneten Krankheit gehalten. In den meisten Fällen fanden sich bei Erkrankungen der betreffenden Tiere nur vereinzelte Exemplare der in Betracht kommenden Cysticercus-Art vor. Nach der mir zur Verfügung stehenden Literatur konnte jedoch von Henry (3) eine größere Zahl von Cysticerken (Cystic. pisiformis) — der Verf. schreibt, eine außerordentlich große Zahl — in der Bauchhöhle eines Hasen vorgefunden werden. Die meisten dieser Parasiten bewegten sich frei in der Bauchhöhle, teils einzeln, teils zu unregelmäßigen Haufen vereinigt; ganz wenige saßen fest. Die Parasiten zeigten im Mittel die Größe einer Haselnuß. Viele wiesen sehr unregelmäßige Formen auf. Verf. schätzt das Gesamtvolumen der Blasen auf 250 ccm. Er bemerkt, daß auch in der Lunge und Leber sich einige Cysticerken befanden, und stellte fest, daß in letzterem Organ keine Narbenbildung vorgefunden werden konnte.

Einen solchen außergewöhnlichen Fall von Cysticercose, hervorgerufen durch Cysticercus pisiformis beim Kaninchen, konnte ich beobachten. Es handelte sich um ein 1-jähriges weibliches Exemplar, das etwa 4 Monate vor seinem Tode abzumagern begann, keine Freß-

lust mehr zeigte, und schließlich unter den Zeichen allgemeiner Erschöpfung zugrunde ging. Bei der Sektion fand sich:

Nach Eröffnung des Abdomens fällt sofort eine große Zahl von hellen, grau durchscheinenden Blasen dem Obduzenten auf, die frei in der Bauchhöhle liegen. Auch die Leber ist von solchen Blasen bedeckt, und es kann festgestellt werden, daß dieselben in das Lebergewebe selbst nicht eingebettet sind. Die ganze Bauchhöhle erscheint wie übersät mit den erwähnten blasigen Gebilden, die von der Größe einer kleinen Erbse bis zu Haselnußgröße variieren. Beim Eröffnen des Brustraumes findet sich dort ebenfalls eine große Anzahl gleichbeschaffener Blasen vor. die gleichfalls frei in der Brusthöhle liegen. Die Organe ließen, außer einer allgemeinen Anämie, Krankhaftes bei der Sektion nicht vorfinden, insbesondere zeigte die Darmschleimhaut keinerlei Veränderungen.

Die Untersuchung der Cysten ergab, daß dieselben eine Finne enthielten, die die charakteristischen Zeichen des Finnenstadiums der Taenia serrata aufwies.

Mikroskopisch erwies sich die Blase als aus feinem, fibrillärem Gewebe bestehend, das nur an der Innenseite einen schmal-linearen, mehr kompakten Innenrand zeigt. Die Cuticula des Cysticercus pisiformis ist von feinen Parenchymfibrillen gebildet, die mit einer homogen sich färbenden Zementsubstanz miteinander verbunden sind. Auch die Muskulatur wird durch die Vereinigung von Parenchymfibrillen zu kompakten Bündeln gebildet. Unter der Cuticula liegen gleichmäßig mit Hämatoxylin sich blau färbende, schollige Gebilde, die als Kalkkörperchen angesprochen werden. Das Rostellum zeigt den bekannten Hakenkranz, dessen Zähne im Präparate durch eine bräunliche Farbe sich scharf abheben. Einzelne Präparate lassen die Haken in der Entwickelung erkennen und erscheinen dieselben in der von Leuckart (6) angegebenen kegelförmigen Form. Im mikroskopischen Bilde bestehen sie anscheinend nicht aus einer homogenen Masse, sondern setzen sich aus Lamellen zusammen, die einen längsgestellten Verlauf aufweisen. Ob diese Entwickelung der Haken als ein Produkt der Parenchymfibrillen aufzufassen ist, kann jedoch mit Sicherheit nicht entschieden werden, erscheint aber wahrscheinlich.

Wie schon eingangs erwähnt, ist der beschriebene Fall besonders bemerkenswert durch die große Zahl der Blasen, die in dem befallenen Tiere aufgefunden wurden. Es konnten nämlich in der Brust- und Bauchhöhle insgesamt 93 Blasen gezählt werden. Es ist dies eine absonderliche Abweichung von dem sonst gewöhnlichen Vorkommen des Cysticercus der Taenia serrata, von dem z. B. Neumann und Mayer (8) schreiben, daß er bei Kaninchen verhältnismäßig nur in geringer Zahl vorgefunden werden kann und die Zahl 15 kaum übersteigt. Das Gesamtvolumen der Cysticercus-Blasen in meinem Falle schätze ich auf etwa 250 ccm. Abnormitäten der Finne, wie sie z. B. Leiper (5) beschreiben konnte, gelang mir nicht nachzuweisen.

Verfütterungsversuche an Hühnern schlugen ebenso fehl, wie die Experimente, welche Ackert (1) ausgeführt hat. Die Einnahme von 6 Blasen von mir führte wohl zu vorübergehenden Schmerzen im Darme, die jedoch nach 24 Stunden verschwanden. Ein Nachweis in den Fäzes, die mehrfach danach untersucht worden sind, führte in jeder Hinsicht zu einem negativen Ergebnis. Auch jetzt noch, 4 Monate nach der Einverleibung der Cysticercus-Blasen, konnte nach Abtreibungsversuchen eine Taenia serrata nicht vorgefunden werden. Es dürfte damit von

neuem der Versuch von Galli-Valerio (2) bestätigt worden sein, daß eine Uebertragung des Parasiten auf den Menschen nicht möglich ist. Wenn Vital (9) glaubt, in Algier einen Fall beim Menschen beobachtet zu haben, so dürfte derselbe wohl auf einem Irrtum beruhen. Schon durch das Experiment von Moniez (7) und später durch das von Galli-Valerio konnte die Beobachtung Vitals kaum mehr aufrechterhalten werden.

Literatur.

1) Ackert, J. E., Experiments on Cysticerci of Taenia pisiformis Bl. and of Taenia serialis Gerv. (Journ. of Parasitol. Vol. 1. 1914/15.)
2) Galli-Valerio, B., Notes helminthologiques et bactériologiques. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 23. 1898.)
3) Henry, M., Cysticercose péritonéale massive chez un lièvre. (Bull. Soc. centr. de méd. vét. T. 86. 1909.)
4) Hering u. Zürn, zit. nach Bürgi, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 39. 1905.
5) Leiper, R. T., A Cysticercus with six suckers and two separate rostella. (Veterin. Journ. Vol. 69. 1913.)
6) Leuckart, R., Die Parasiten des Menschen. Leipzig-Heidelberg 1879—1886.
7) Moniez, Traité de parasitologie. Paris 1896.
8) Neumann, R. O., u. Mayer, M., Wichtige tierische Parasiten und ihre Ueberträger. München 1914.
9) Vital, Gaz. méd. de Paris. 1874.

Experimentelle Untersuchungen über die Virulenz pathogener Keime im Dünger.

[Aus dem Tierärztlichen Institut der k. k. Böhm. Technischen Hochschule in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Theodor Kašparek).]

Von Dr. **Josef Čamek.**

Bei der Temperatur von 60—70° im Dünger soll die Mehrzahl der darin enthaltenen Bakterien zugrunde gehen und nur Sporen erhalten bleiben. Hecker gibt an, daß das Kontagium der Maul- und Klauenseuche nach 8 Tagen aus dem Dünger verschwindet, was nach Glage durch Selbsterhitzung des Düngers geschieht. Nach Pfeiler sollen Anthraxsporen in 4 Tagen bei 70—72° im Dünger eingehen, was jedoch mit den in der Praxis gemachten Beobachtungen nicht übereinstimmt.

Um dieser Frage näher zu treten und besonders die noch nicht genügend studierte Einwirkung des Düngers auf die Virulenz verchiedener Krankheitskeime zu prüfen, wurden auf Anregung des Vorstandes des Tierärztlichen Institutes, Prof. Dr. Theodor Kašparek[1]), nachstehende Versuche mit frischem, nicht sterilisiertem Pferde- und Kuhdünger durchgeführt:

Da der Dünger von mit Kriegsfutter, d. i, mit Stroh, kleiner Zugabe von Heu und etwa $1/2$ kg Hartfutter, gefütterten Pferden stammte, wurde ein Teil des verfütterten Strohes im Dünger unverdaut vorgefunden. Kuhdünger stammte von mit eingesäuerten Rübenabfällen

1) Bei dieser Gelegenheit danke ich Herrn Prof. Dr. Kasparek für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für das meinen Untersuchungen entgegengebrachte Interesse.

und Stroh gefütterten Kühen mit Zugabe von Schrot und Kleie als konzentriertes Futter.

Es wurden Milzbrand, Tetanus, Loefflerscher Mäusebazillus, Staphylococcus pyogenes aureus, Streptococcus pyogenes und Geflügelcholera teils in Bouillon- oder Agarkulturen, teils Organe von an Anthax, Rauschbrand, Pferdeinfluenza, Schweineseuche und Geflügelcholera erkrankten Tieren in den Dünger eingebracht und nach verschiedenen Zwischenräumen auf ihre Virulenz geprüft.

Zu diesem Zwecke wurde der Dünger in 10 cm lange, 10 cm breite, 6 cm hohe hölzerne Rahmen gestampft und in die Mitte desselben eine ca. 4 qcm große, 1/2 mm dicke Watteschicht, die mit Bouillonkultur oder mit infektiösem Material getränkt war, gelegt und mit einer gleich großen Düngerschicht zugedeckt. Um das Austrocknen des Düngers zu verhüten, wurde er durch Bespritzung mit sterilisiertem Wasser feucht erhalten.

Der auf diese Weise infizierte Dünger wurde bei Tageslicht und Zimmertemperatur belassen. Die Temperatur des Düngers wurde täglich gemessen. Am 2.—3. Tage nach der Einimpfung war die Temperatur im Kuhdünger um 2° C, im Pferdedünger um 3—4° C gestiegen, diese Temperaturerhöhung dauerte 10 Tage, wonach der Unterschied zwischen der Außen- und Zimmertemperatur des Düngers nach und nach kleiner wurde und vom 15. Tage bis zum Schlusse der Versuche konstant auf 1 1/2—1° C blieb. Die Temperatur des Kuhdüngers schwankte zwischen 16 und 22° C, die des Pferdedüngers zwischen 16—24° C. Daß die Temperatur des Düngers, welche bei der Selbsterhitzung in der Natur auf 65—70° C steigt, nicht höher wurde, ist darauf hinzuführen, daß die Schichten der einzelnen Düngerhäufchen zu dünn waren.

Die Reaktion des Pferdedüngers war anfangs sauer, die des Kuhdüngers schwach sauer. Die saure Reaktion wurde immer schwächer und beim Pferdedünger binnen 3 Wochen neutral, beim Kuhdünger alkalisch.

Behufs leichteren Auffindens der eingeimpften Bakterien war für jede Probe ein separater Rahmen vorbereitet. Bis auf kleine Ausnahmen wurden die in den Dünger eingeimpften pathogenen Bakterien auf ihre Vitalität und ihre Virulenz nach 7, 10, 15, 20, 28 Tagen, 6 Wochen, 2, 3 und 6 Monaten untersucht. Zu diesem Zwecke wurde aus einer infizierten Düngerprobe ein Stückchen der dünnen, mit infektiösem Material getränkten Watteschicht herausgenommen, zerzupft und mit sterilisiertem Wasser ausgewaschen. Die Lösung wurde mikroskopisch untersucht und in starker Verdünnung auf Agarplatten überimpft. Außerdem wurde mit dieser Lösung 1 weiße und 1 graue Maus, oder 1 weiße Ratte subkutan infiziert. Der Loefflersche Mäusebazillus wurde auch verfüttert. Das Blut und die Organe der infolge der subkutanen Injektion verendeten Tiere wurden mikroskopisch, kulturell und durch diagnostische Impfung an Mäusen untersucht. Um sich von der Wirkung der Einimpfung nicht infizierten Düngers zu überzeugen, wurde auch nicht infizierter Kuh- und Pferdedünger subkutan eingeimpft. Kontrollmäuse, denen 1 1/2 ccm einer wässerigen Lösung von frischem, 1 Woche und 14 Tage altem Dünger in viel stärkerer Konzentration als bei den Versuchen mit Bakterien subkutan eingeimpft worden war, blieben am Leben.

Versuche mit einzelnen pathogenen Keimen.

Anthrax: In 8 Holzrahmen mit Pferdedünger wurden dünne, mit Anthraxblut und Milz getränkte Watteplättchen eingelegt. Nach 7 Tagen wurde die obere, die infizierte, feine Wattescheibe überdeckende Düngerschicht herausgenommen und mikroskopisch untersucht. Sie enthielt eine große Anzahl von Milzbrandbazillen mit wenigen Sporen; auf der Agarplatte wuchsen nach 24 Stunden typische Anthraxkolonien. Die weiße Maus ging am 3. Tage zugrunde. In ihrem Blute und Organen wurden Milzbrandbazillen konstatiert. Die 2. Probe wurde nach 10 Tagen auf dieselbe Art untersucht, wobei diesmal verhältnismäßig wenig Bazillen, dafür aber vorwiegend Sporen gefunden wurden. Die Maus ging an Anthrax nach $2^1/_2$ Tagen ein. Der 3. Rahmen wurde nach 15 Tagen untersucht, wobei in den mikroskopischen Präparaten nur Sporen zu sehen waren. Die Maus ging in 4 Tagen ein. Nach 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Wochen vorgenommene weitere Untersuchungen ergaben dasselbe Resultat.

Das Ergebnis der auf dieselbe Weise mit Kuhdünger durchgeführten Versuche war nach 1, 2, 3, 6, 8, 12 und 24 Wochen dasselbe wie bei Pferdedünger.

Tetanus: Dünne Schichten sterilisierter Watte wurden mit in steriler Bouillon zerriebener Agarkultur getränkt und in Holzrahmen mit Pferde- und Kuhdünger eingelegt.

Nach 7 Tagen wurde von einem Rahmen mit Pferdedünger die obere Schicht entfernt und ein Stückchen der infizierten Watte untersucht, wobei charakteristische Trommelschlegelbazillen gefunden wurden, desgleichen im Präparat aus geimpftem, hohem Zuckeragar. Eine subkutan geimpfte Maus ging am 4. Tage nach der Impfung unter charakteristischen Erscheinungen zugrunde. Im Blute und Organen derselben wurden keine Bazillen konstatiert; an der Einstichstelle gelang es, einige Tetanusbazillen zu finden. Die Untersuchungen einzelner Rahmen nach 10, 15, 20, 28 Tagen, 6 Wochen, 3 und 6 Monaten führten zu gleichen Ergebnissen. Dasselbe wurde bei auf dieselbe Art angelegten Versuchen mit Kuhdünger nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Wochen festgestellt.

Bacillus typhi murium: Nach 1, 2 bis 8 Wochen aus infiziertem Pferdedünger entnommene Proben wiesen sämtlich die für den Loefflerschen Mäusetyphus charakteristischen Stäbchen auf, und auf geimpften Agarplatten wuchsen Kolonien des Loefflerschen Mäusebazillus, was mikroskopisch und durch Mäuseimpfungen bestätigt wurde. Aus der Milz dieser Mäuse wurden Agarkulturen angelegt; die mit diesen geimpften Mäuse starben schon nach 3—4 Tagen, so daß angenommen werden kann, daß durch die Passage die Virulenz erhöht worden ist. Mit aus der Watte im Dünger direkt entnommenen Proben geimpfte Mäuse gingen in 7 Tagen ein. 3 Monate im Pferdedünger aufbewahrte Mäusetyphusbazillen konnten nicht mehr auf Agar gezüchtet werden und waren für Mäuse nicht mehr pathogen; es behielt also der Loefflersche Mäusebazillus 2 Monate lang seine Virulenz und Lebensfähigkeit. Daneben wurden Fütterungsversuche angestellt. Nach 4 bis 6 Wochen wurden mit aus dem Dünger herausgenommenen Proben getränkte Brotstückchen an Mäuse verfüttert, die nach 5—7 Tagen an Durchfall erkrankten, mit gesträubten Haaren regungslos in der Ecke

saßen und wenig Nahrung aufnahmen, sich aber nach 4—6 Tagen erholten und am Leben blieben.

Das Resultat der Versuche im Kuhdünger war nach 7, 10, 15, 20 Tagen, 4 und 6 Wochen und 2 Monaten dasselbe wie im Pferdedünger. Auch Fütterungsversuche hatten genau denselben Erfolg.

Bei über 10 Tage im Kuhdünger gelegenen Loefflerschen Mäusetyphusbazillen konnte im mikroskopischen Präparat beobachtet werden, daß sie sich in der Mitte nicht färbten, während ihre beiden Enden normale Färbung aufwiesen, so daß es schien, als ob es sich um andere Bakterien handelte. Erst Impfungen der Mäuse, welche in 4—7 Tagen eingingen und in deren Blute und Organen gleiche, nur an ihren Enden Farbstoff aufnehmende Stäbchen konstatiert wurden, bewiesen, daß es sich doch um den Loefflerschen Mäusebazillus handele. Auf mit dem Blute der geimpften Mäuse geimpften Agarplatten entwickelten sich Kolonien, welche Mäusebazilluskolonien ähnlich waren und welche im mikroskopischen Präparat wieder nur an den Enden sich färbende Stäbchen aufwiesen. Diese Agarkulturen, in Bouillon überimpft und Mäusen subkutan einverleibt, töteten dieselben in 4 Tagen. Im Blute und Organen dieser Mäuse wurden mikroskopisch sich wieder normal färbende Loefflersche Bazillen konstatiert, erhielten also durch die doppelte Passage durch Mäuse wieder ihre ursprüngliche Färbungsfähigkeit.

Geflügelcholera: In 8 Rahmen mit Pferdemist wurde sterilisierte, mit Bouillonkultur getränkte Watte eingelegt und nach 1, 2, 3, 4 und 6 Wochen untersucht. Mikroskopischer Befund, Kulturversuche und Tierimpfungen waren in allen Fällen positiv. Nach 2 und 3 Monaten waren die Versuche negativ. Die subkutan geimpften Mäuse blieben am Leben, und es gelang keine Infektion mehr.

Im Kuhdünger wurden mit Blut und Milzsaft einer an Geflügelcholera verendeten Henne getränkte Wattestückchen eingelegt. Nach 7-, 10-, 15- und 21-tägigem Verweilen konnten ovoïde Bakterien mikroskopisch, kulturell und durch Mäuseimpfungen festgestellt werden, desgleichen nach 4 und 6 Wochen. Dagegen blieben nach 2 und 3 Monaten geimpfte Mäuse am Leben. Demnach sterben die Geflügelcholerabakterien sowohl im Pferde- wie im Kuhdünger erst nach 6 Wochen ab.

Rauschbrand: In die Mitte von mit Pferde- und Kuhdünger gefüllten Holzrahmen wurden ganz kleine Stückchen Fleisch von einer an Rauschbrand verendeten Kuh gelegt.

In 1-wöchigen Intervallen 6 Monate hindurch bei beiden Düngersorten vorgenommene mikroskopische und kulturelle Untersuchungen, wie auch Mäuseimpfungen waren von positivem Erfolg. Geimpfte Mäuse verendeten nach 24—28 Stunden.

Pferdeinfluenza: Feine Wattescheibchen wurden mit dem Safte aus der Lunge eines an Influenza verendeten Pferdes getränkt und in Pferde- und Kuhdünger verscharrt. Das Resultat der in den bei den früher angeführten Versuche angegebenen Intervallen durchgeführten Untersuchungen war bis zum 15. Tage positiv. Infizierte Mäuse gingen nach 48 Stunden zugrunde. Bei der nach 15 Tagen vorgenommenen Untersuchung konnten zwar mikroskopisch und kulturell ovoïde Bakterien nachgewiesen werden, die Impfung der Mäuse war aber ohne Erfolg. Dasselbe konnte auch nach 20, 25 und 30 Tagen konstatiert werden. Auch bei den Versuchen mit Kuhdünger blieb die Virulenz des

eingeimpften Materials durch 10 Tage erhalten; somit dieselben Erscheinungen wie bei Pferdedünger.

Schweineseuche: Mit Blut und Milzsaft eines an Schweineseuche verendeten Schweines getränkte Wattestückchen wurden in Pferde- und Kuhdüngerschichten gelegt und jede Woche geprüft. Im mikroskopischen Präparat fanden sich zahlreiche ovoïde Bakterien, auf Agarplatten Kolonien derselben. Subkutane Impfung von Ratten und Mäusen war von positivem Erfolg. Mäuse gingen nach 2, weiße Ratten nach 10 Tagen ein. Nach 6 und 8 Wochen blieben geimpfte Mäuse am Leben; die Virulenz schwindet daher zwischen 4—6 Wochen. Ganz gleiche Verhältnisse finden sich im Kuhdünger; auch hier verliert sich die Virulenz zwischen 4—6 Wochen.

Staphylococcus pyogenes aureus: Die Staphylokokken verschwanden aus dem Pferde- wie aus dem Kuhdünger nach 10 Tagen, indem sie weder durch Gram-Färbung, noch auf Agarplatten nachgewiesen werden konnten.

Streptococcus pyogenes: Im Pferdedünger konnten schon nach 7 Tagen weder mikroskopisch, noch auf Agarplatten Streptokokken nachgewiesen werden. Der Versuch mit Kuhdünger wurde auf dieselbe Art mit derselben Kultur 2mal wiederholt und ergab dasselbe Resultat. Nach 7 Tagen wurde im Kuhdünger liegende Watte im Wasser ausgewaschen; die mit dieser Aufschwemmung geimpften Mäuse blieben am Leben.

Zusammenfassung:

Für Haustiere pathogene Mikroorganismen bleiben im Dünger recht lange lebensfähig und virulent, und zwar Anthrax, Tetanus und Rauschbrand über 6 Monate, Geflügelcholera über 6 Wochen, Schweineseuche über 4 Wochen, Influenza der Pferde 10—15 Tage, Streptokokken bloß 4—7, Staphylokokken 10 Tage.

Bemerkenswert ist der Einfluß des Pferde- und Kuhdüngers auf die Virulenz des Loefflerschen Mäusebazillus, welcher im Dünger noch 8 Wochen virulent bleibt, für die Infektion per os jedoch in dieser Zeit im Dünger seine Virulenz verliert. Auch verändert sich nach 10 Tagen seine Struktur im Kuhdünger. Durch Impfungen auf Tiere wird diese wieder normal.

Das rasche Absterben der Strepto- und Staphylokokken stimmt mit ihrer überhaupt verhältnismäßig geringen Resistenz überein.

Es wirken also auf die Lebensdauer und Virulenz der sporenbildenden pathogenen Keime weder der Säuregrad des Düngers noch die hohe Temperatur infolge Selbsterhitzens, von welcher übrigens in den oberflächlichen Schichten die Bakterien nicht getroffen werden, noch die im Dünger regelmäßig vorkommenden Saprophyten. Pathogene Mikroorganismen, welche keine Sporen bilden, gehen höchstwahrscheinlich infolge der Einwirkung der Saprophyten des Düngers zugrunde.

Nachdruck verboten.

Ueber Dysagglutination und ihre Bedeutung.

[Aus dem städtischen bakteriologischen Laboratorium in Łódź.]

Von Dr. med. et phil. **Stefan Sterling-Okuñiewski,**
Vorsteher des Laboratoriums.

Unter Dysagglutination wird bei stark agglutinierenden Stämmen das Phänomen des Verschwindens der Agglutinationsfähigkeit verstanden, ein Phänomen, welches unter dem Einfluß des hochwertigen spezifischen Serums auf mehrere Generationen desselben Stammes zum Vorschein kommt. Wenn wir einen agglutinierenden Typhusstamm der Wirkung eines hochwertigen Serums unterwerfen, den agglutinierten Stamm überimpfen, in der neuen Generation wieder zur Agglutination bringen und diese Behandlung mehrmals wiederholen, dann wird der Stamm nach und nach seine Agglutinationsfähigkeit verlieren, bis er schließlich inagglutinabel wird und diese erworbene Eigenschaft mehrere Generationen hindurch beibehält. Diese Erscheinung wurde von P. Th. Müller beobachtet und als „Serumfestigkeit" bezeichnet [1]). Wir hatten in einer Untersuchungsreihe, die das Studium der Variationsbreite der biologischen Schwankungen bei der Typhusgruppe zum Zwecke hatte, Gelegenheit gehabt, als eins unter den anderen Phänomenen die Dysagglutination zu beobachten und gemäß gewissen theoretischen Voraussetzungen weiterzustudieren.

In den Untersuchungen wurden gut agglutinierende Typhusstämme benutzt (die Paratyphus- und Dysenteriestämme werden wir hier außer acht lassen). Die Stämme — 3 oder 4 — werden täglich makroskopisch agglutiniert (mit hochwertigem Serum in Verdünnung $^{1}/_{200}$), nach der Agglutination mit steriler Kochsalzlösung ausgewaschen und aus dem Sediment übergeimpft. Die neue Generation wurde weiter agglutiniert, gewaschen und das Sediment übergeimpft. Auf diese Weise wird so lange fortgefahren, bis der Stamm vollständig seine Agglutinationsfähigkeit eingebüßt hat. Es werden dabei die biologischen Eigenschaften der Stämme daraufhin kontrolliert, ob nicht parallel zu dem Verschwinden der Agglutinabilität auch gewisse Veränderungen in den für Bacillus Eberthi typischen biologischen Eigenschaften zu finden wären. In einer zweiten Untersuchungsreihe wurde verglichen, welcher Unterschied zwischen der Agglutinationsfähigkeit bei den gewaschenen und ungewaschenen Stämmen besteht; schließlich wurde im Laufe von mehreren Generationen geprüft, ob das Dysagglutinationsphänomen verschwindet oder aber bestehen bleibt, von einer Generation zur anderen übergeht und zur bleibenden erworbenen Eigenschaft wird.

Diese mehrmals wiederholten Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1) Stark agglutinierende Typhusstämme verlieren unter dem Einfluß des hochwertigen Serums, welches durch eine gewisse Anzahl von Generationen wirkt, die von agglutinierten Mutterstämmen abstammen, vollständig ihre Agglutinationsfähigkeit.

---

1) Es kann auch eine „Bakterizidiefestigkeit", wie man sie bei Trypanosomen kennt, vorkommen; bei solchen Stämmen wird auch die Agglutinabilität geändert. (Siehe Feiler, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 24. 1916.

2) Die Generationsserie ist quantitativ für jeden Stamm verschieden gewöhnlich tritt aber schon in der 6.—7. Generation ein deutlicher Unterschied ein in bezug auf die Intensität und Zeitdauer (die Agglutination wird weniger deutlich, feinklumpig, kommt mit deutlicher Verspätung zum Vorschein — nicht in 1/2 Stunde, höchstens 2 Stunden nach Einsetzung, sondern erst in 3, 4, 8 Stunden oder noch später); in etwa der 9.—11. Generation ist die Agglutination vollständig verschwunden, die Stämme zeigen sogar nach 24 Stunden nicht mehr die geringste Spur von Agglutination, selbst unter dem Mikroskop.

3) Die Stämme, die 2mal gewaschen (also nach Entfernung des hochgradigen Serums) und überimpft werden, büßen ihre Agglutinationsfähigkeit erst ein paar Generationen später ein, als die nichtgewaschenen Stämme.

4) Diese erworbene Eigenschaft wird durch eine ganze Reihe von Generationen hindurch (bis zur 15. Generation im Laufe eines Monates) beibehalten [1]).

5) Parallel zur Dysagglutination lassen sich bisweilen auch geringe Veränderungen in biologischen Eigenschaften beobachten (vergrößerte Azidität, Abweichungen von der makroskopischen Morphologie der Kolonien).

Auf diese Weise verliert der Bacillus Eberthi seine typischen biologischen Eigenschaften, die ihn von Bac. coli unterscheiden. Dieser letztere dagegen wird unter der Einwirkung des hochwertigen Typhusserums (eigene Experimente), oder auf speziellen Nährböden gezüchtet (z. B. auf Agar, welcher mit der Brühekultur irgendeines pathogenen Stammes hergestellt ist), deutlich agglutinierbar [Paragglutination — Kuhn und Ebeling [2]), unsere Beobachtungen). Im Experiment wird also die durch die Natur gezeichnete Grenze nicht unerheblich verwischt, die eine Unterscheidung des einen Mikroorganismus von dem anderen fast unüberwindlich erschwert.

Das Dysagglutinationsphänomen ist auch vom theoretischen Standpunkte aus von Wichtigkeit. Wir züchten gar nicht so selten, wie bekannt, aus dem Blute oder aus Fäzes oder Urin Bazillen, die, wenn sie auch alle biologischen Eigenschaften des Bacillus Eberthi, eventuell der Typhusgruppe, besitzen, mit keinem hochwertigen spezifischen Serum agglutinieren; diese Eigenschaft erwerben sie nicht, sogar nach einer ganzen Reihe von Ueberimpfungen. Theoretisch läßt sich diese Erscheinung vielleicht mit Dysagglutination erklären: wenn die Stämme, die stark agglutinieren, durch eine Reihe von stark agglutinierenden menschlichen Organismen hindurchgehen, dann büßen sie ihre Agglutinationsfähigkeit ein. Anfänglich verursachen sie, dank ihrer chemischen Struktur, im menschlichen Organismus als Antigene reichliche Bildung von spezifischen Antikörpern, die aber ihrerseits die Agglutinabilität des Stammes, unter gleichzeitig erVerminderung seiner Kraft als Antigen, schwächen. Es kommt schließlich ein biologischer Moment, wo der Stamm selbst zu agglutinieren und als Reiz zur Bildung von spezifischen Antikörpern (Agglutininen, Bakterizidinen usw.) im menschlichen Organismus zu dienen aufhört; dann wird das Krankenserum auch keinen typischen, d. h. gewöhnlichen, Bacillus Eberthi agglutinieren.

1) Im Gegensatz zu sog. „Bakterizidiefestigkeit", wo — nach Feiler — „die Festigkeit durch eine Agarpassage fast völlig verloren geht; sie hält sich in Bouillonpassagen etwas länger.

3. Diese Festigkeit entsteht nur bei Züchtung im aktiven Serum. In inaktivierten Immunseris und in inaktivierten Normalseris entsteht sie nicht. (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 24. 1916. S. 457.)

2) Untersuchungen über die Paragglutination. (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 25. 1916.)

Tatsächlich findet man ab und zu Sera von Unterleibstyphuskranken, die den Typhusbazillus gar nicht, seinen eigenen, oft atypischen Stamm aber leicht agglutinieren. In einigen solcher Fälle von typischem klinischen Unterleibstyphus agglutinierten die aus dem Blute gezüchteten Bazillen, die alle biologischen Eigenschaften des Typhusbazillus aufwiesen, mit keinem spezifischen, hochwertigen Serum; das Serum der Kranken agglutinierte keinen Bazillus aus der Typhusgruppe, schwach aber seinen eigenen Stamm. Diese vereinzelten Beobachtungen bedürfen noch weiterer Vervollkommnungen; leider sind mir in letzter Zeit keine solche klinisch geeigneten Fälle vorgekommen. — Jedenfalls wäre es von großer Wichtigkeit, zu kontrollieren, ob die Nichtbildung von spezifischen Agglutininen im (menschlichen) Krankenserum vom Fehlen eines entsprechenden Reizes — Antigens – abhängig ist (der im Blute des Kranken kreisende Stamm nicht ausreichend dazu sei), oder aber vom Organismus des entsprechenden Kranken selbst abhängt. Diese Frage kann nur durch 1- oder 2-malige Einspritzung der Aufschwemmung von typischem Bac. typhi in die kranke Person entschieden werden; steigt der Serumtiter in die Höhe, dann liegt die Schuld auf der Seite des Antigens; bleibt er aber unverändert, dann reagiert der Organismus nicht auf die zugeführten Reize.

Wie auch weitere Beobachtungen ausfallen mögen, so kann uns doch schon heute die Dysagglutination das Zustandekommen von Stämmen, die ihre Agglutinabilität eingebüßt haben, erklären.

Łódź, Dezember 1917.

Vergleichende Untersuchungen neuerer Ersatzpräparate für Kresolseifenlösung.

[Aus dem Medizinalamt der Stadt Berlin (Stadtmedizinalrat Geh.-Rat Dr. Weber), Bakt. Abteilung (Abteilungsvorsteher: Dr. Seligmann).]

Von Dr. **Fritz Ditthorn.**

Das große Interesse, das bei dem zurzeit herrschenden Mangel an Kresolseifenlösung die verschiedenen Ersatzstoffe hinsichtlich ihrer Eignung für die Seuchenbekämpfung beanspruchen, hat mich veranlaßt, eine Reihe dieser neueren Präparate einer eingehenden und vergleichenden Prüfung auf die ihnen zukommende keimtötende Kraft zu unterziehen. Die Untersuchungen erstreckten sich auf folgende 5 im Handel erhältliche Ersatzpräparate: 1) Fawestol, 2) Kresotinkresol, 3) Betalysol, 4) Kresolit und 5) Optikresol.

Ferner wurde noch das Trikresol der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Berlin, für Vergleichszwecke zu den Versuchen herangezogen.

1) Fawestol. Das Präparat, das rund 100 Proz. Kresol enthält, stellt eine dunkel gefärbte, kresolartige Flüssigkeit dar, die durch Zusatz eines geeigneten Mittels wasserlöslich gemacht worden ist. Zur Herstellung der Lösung muß die für die Gesamtmenge der Desinfektionsflüssigkeit nötige Menge Fawestol mit gleichen Teilen Wasser kurze Zeit angeschüttelt werden. Die hierdurch entstandene Emulsion gibt beim Vermischen und Umrühren in Wasser bis zu 2,25 Proz. klare, bei höheren Konzentrationen mehr oder weniger getrübte, aber vollständig

brauchbare Lösungen. Die Fawestollösungen haben den großen Vorteil, völlig neutral zu sein. Bei der Herstellung großer Mengen von 100 und mehr Litern empfiehlt es sich, die hierzu nötigen Fawestolmengen mit der gleichen Quantität Wasser im Ballon oder Faß durch Schütteln zu vermischen und dann den Rest der Wassermenge nachzugießen und nochmals zu vermischen. Für die vorliegenden Versuche war das Präparat von der Chemischen Fabrik Westend, Berlin-Weißensee, bezogen.

2) Kresotinkresol. Dasselbe enthält bekanntlich 50 Proz. Kresol, das in kresotinsaurem Natrium gelöst ist. Die Reaktion der 5-proz. Kresotinkresollösung ist neutral. Das Präparat wurde von einem Sanitätsdepot für die Prüfung zur Verfügung gestellt.

3) Betalysol stellt eine bräunliche Flüssigkeit dar, die nach Angaben der Firma Schülke und Mayr-Hamburg, die dieses Präparat herstellt, etwa 50 Proz. Kresol enthält. Die 5-proz. Lösungen sind ziemlich stark alkalisch. Das Präparat wurde von der Firma Schülke und Mayr dem Medizinalamt für Prüfungszwecke überlassen, auch vom Institut „Robert Koch“ erhielten wir noch eine zu weiteren Versuchen benötigte Menge Betalysol.

4) Kresolit, von der Firma Albert Bau-Stuttgart, stellt ebenfalls eine braune Flüssigkeit dar, sie enthält, laut Analyse des öffentlichen Chemischen Laboratoriums Dr. Hundeshagen und Dr. Philip-Stuttgart, zwischen 185 und 220° C siedende Phenole: wesentlich Kresole 50,5 Proz., entsprechend Kresolnatrium 60,7 Proz.

Die für den Gebrauch vorgeschriebenen 10-proz. Lösungen zeigen starke Tröpfchenausscheidung von öliger Beschaffenheit und besitzen eine sehr starke alkalische Reaktion. Das Präparat wurde von der Firma für die Versuchszwecke dem Medizinalamt zur Verfügung gestellt.

5) Optikresol gleicht im Aussehen den oben genannten Präparaten; es stellt gleichfalls eine braune, klare Flüssigkeit dar. Nach Angabe des Herstellers, Hermann Sydow-Berlin, enthält es 50 Proz. Kresol und soll an Stelle von Lysol und Kresolseifenlösung, wie diese Verwendung finden. Diese Lösungen sind neutral.

Da alle diese Präparate keinen Seifenzusatz haben, wurde zu den ersten Vergleichsversuchen das chemisch reine Trikresol Schering herangezogen. Dieses Präparat ist nach dem Scheringschen Handbuch, 2. Aufl. 1907, ein aus dem rohen Steinkohlenteeröl in vollkommener Reinheit gewonnenes Gemisch der Kresole (Ortho-, Meta- und Parakresol), welche dessen antiseptisch wirkendes Prinzip darstellen. Die 3 Isomeren sind etwa in folgendem Verhältnis enthalten: Orthokresol 35 Proz., Metakresol 40 Proz., Parakresol 25 Proz.

Es handelt sich bei dem Trikresol, im Gegensatz zu den anderen Kresolpräparaten (Kreolin, Lysol usw.), um die reinen Kresole, ohne unnützen und den Effekt vermindernden Ballast an anderen Stoffen, wie Neutralöl, Pyridin, Naphthalin usw., und ohne Zusätze, wie Harzseifen (beim Kreolin), Fettseifenlösung (Lysol), kresotinsaurem Natrium (Solveol) und neuerdings auch in Kresotinkresol. Die reinen Kresole sind auch ohne solche Zusätze genügend wasserlöslich. Das Trikresol enthält 100 Proz. Kresol. Das Trikresol ist eine wasserhelle, klare Flüssigkeit vom ungefähren spezifischen Gewicht 1,034 bei 25° C, die sich nach Angabe der Fabrik zu 2,2--2,5 Proz. klar in Wasser von gewöhnlicher Temperatur löst. Konzentriertere Lösungen sind nicht erforderlich. Die Lösung reagiert neutral und hat einen angenehmen, kreosotähnlichen Geruch.

Von einer vergleichenden Prüfung mit Kresolseifenlösung wurde sowohl in Hinblick auf die zurzeit bestehenden Schwierigkeiten, dieselbe in einwandfreier Zusammensetzung zu beschaffen, wie auch in Anbetracht der in einer früheren Arbeit von mir[1]) bereits erzielten Ergebnisse über den Wirkungswert des Fawestols abgesehen.

Bei der oben erwähnten Prüfung hatte sich gezeigt, daß das Fawestol, seiner chemisch reinen Beschaffenheit als 100-proz. Kresol entsprechend, in 2-proz. Lösung als ein vollwertiger Ersatz der Kresolseifenlösung angesehen werden kann.

Die von Neufeld und Karlbaum[2]) mitgeteilten Ergebnisse, daß das Fawestol nicht doppelt so stark, sondern nur eineinhalbmal so stark, wie ein 50-proz. Kresolpräparat wirkt, konnte von Borinski und mir[3]) durch experimentelle Nachprüfung widerlegt werden. N. und K. gingen von der unzutreffenden Annahme aus, daß Betalysol annähernd 50 Proz. Kresol enthält. Durch die schwere Löslichkeit des Betalysols in Wasser wurden wir aufmerksam und stellten, wie wir bereits in unserer unten angeführten Arbeit berichtet haben, fest, daß der Kresolgehalt dieses Präparates nicht 50, sondern 70 Proz. beträgt. Zu quantitativen Versuchen ist es natürlich nicht angängig, eine 0,5 Proz. Kresol enthaltende 0,5-proz. Fawestollösung mit einer 0,7 Proz. Kresol enthaltenden 1-proz. Betalysollösung zum Vergleiche heranzuziehen. Stellt man den Kresolgehalt des Fawestols ebenfalls auf den des Betalysols, was natürlich praktisch keinerlei Schwierigkeiten macht, ein, so verhalten sich beide Präparate, dem gleichen Kresolgehalt entsprechend, in ihrer keimtötenden Wirkung völlig gleichwertig. Da durch die Folgerungen von N. und K. meine bisherigen Resultate über den Wirkungswert des Fawestols angezweifelt oder als falsch angesehen werden könnten, hielt ich es für nötig, diese Richtigstellung hier nochmals zu betonen. Eine schwächere Wirkung des Fawestols als Kresotinkresollösungen von gleichem Kresolgehalt konnte ich in meinen zahlreichen Versuchen niemals feststellen.

Die abtötende Kraft des Kresols wird durch die Ueberführung des Kresols in eine wasserlösliche Verbindung (Fawestol) nicht ungünstig beeinflußt. Wird ein einwandfreies Kresol, das die 3 Isomeren in dem üblichen Verhältnis enthält, verwendet, so entsteht auch ein wirksames Fawestol. Aus minderwertigem Rohkresol, wie es unter den obwaltenden Kriegsverhältnissen hier und da in den Handel kommt, kann natürlich auch kein gutes Fawestol hergestellt werden. Es muß daher Sorge getragen werden, daß nur einwandfreies Ausgangsmaterial verarbeitet wird.

Auch Zusätze von Seifen und Salzen haben beim Kresol, im Gegensatz zum Phenol, keinen erheblichen Einfluß auf die Erhöhung der Desinfektionswirkung[4]).

Nachdem sich bei weiteren vergleichenden Prüfungen gezeigt hatte, daß das Fawestol in seinem Wirkungswert, übereinstimmend mit meinen früheren Versuchen[5]) mit Kresolseifenlösung als Testflüssigkeit, auch dem reinen Kresolpräparat „Trikresol Schering“ völlig gleichkommt, habe ich in der Folge aus den schon angeführten Gründen bei der Prüfung der übrigen seifenfreien Präparate das ebenfalls seifenfreie Fawestol als Testdesinficiens verwendet.

Bevor ich die einzelnen Versuche näher ausführe, sei noch kurz über die Löslichkeit der Präparate in Wasser berichtet.

1) Fawestol gibt bis zu 2,25 Proz. wasserklare Lösungen, die 2,5-proz. Konzentration erscheint etwas getrübt. Die Lösungen sind haltbar und von völlig neutraler Reaktion und entsprechen den doppelt konzentrierten Lösungen der folgenden Präparate.

2) Kresotinkresol gibt in 1-proz. Lösung eine klare Flüssig-

---

1) Ditthorn, Ueber ein neues wasserlösliches Kresolpräparat „Fawestol“. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 374.)

2) Neufeld u. Karlbaum, Vergleichende Desinfektionsversuche mit Fawestol, Betalysol und Kresotinkresol. (Deutsch. med. Wochenschr. 1918. No. 5.)

3) Ditthorn u. Borinski, Fawestol und Betalysol. Eine Erwiderung auf die Arbeit: Vergleichende Desinfektionsversuche mit Fawestol, Betalysol und Kresotinkresol, (Deutsch. med. Wochenschr. 1918. No. 31, S. 861).

4) Schneider, Ueber den Desinfektionswert der 3 Kresol-Isomeren in Gemischen mit Seife. (Arch. f. Hyg. Bd. 67. 1908. S. 1.)

5) Ditthorn, Ueber ein neues wasserlösliches Kresolpräparat „Fawestol“. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1918. S. 374.)

keit, die bei längerem Stehen einen schwarzen, pulverförmigen Bodensatz abgibt. 2 Proz. Kresotinkresol geben eine etwas getrübte Flüssigkeit; an der Oberfläche zeigen sich die Ausscheidungen von ungelösten Teilchen, die sich am Rande des Glases als deutlicher, schwarzer Ring festsetzen. Der pulverförmige, schwarze Bodensatz ist sehr stark. Bei 3 Proz. ist die Flüssigkeit ausgesprochen getrübt, die ungelösten Ausscheidungen treten noch stärker auf; es lassen sich an der Oberfläche ölige Tröpfchen von ungelöstem Kresol erkennen. Am oberen Rande des Glases bildet sich ein breiter Ring dieser öligen Substanz. Der Bodensatz ist sehr erheblich. 4 Proz. geben eine vollständig trübe, undurchsichtige Flüssigkeit, mit starken Ausscheidungen von öligen Bestandteilen an der Oberfläche der Flüssigkeit, am Rande und am Boden des Glases. 5-proz. Lösungen geben völlig undurchsichtige Flüssigkeiten; die Ausscheidungen zeigen sich in stärkerem Maße als bei den schwächeren Konzentrationen. Die Reaktionen der Kresotinkresollösungen sind neutral.

3) Betalysol. Die 1-proz. Lösungen sind klar, bei längerem Stehen setzt sich etwas Bodensatz ab. Die 2-proz. Lösungen erscheinen als etwas getrübte Flüssigkeiten. 3 Proz. geben ausgesprochen trübe Flüssigkeiten. Die 4-proz. Lösungen ergeben eine völlig trübe, bräunliche Flüssigkeit mit vermehrten Ausscheidungen der ungelösten, festen Bestandteile, die einen starken Bodensatz geben. Die 5-proz. Mischungen ergeben stark getrübte Flüssigkeiten; die bei den 4-proz. Lösungen geschilderten Erscheinungen zeigen sich hier in verstärktem Maße. Alle Lösungen sind stark alkalisch.

4) Kresolit. Die 1-proz. Lösungen sind klar. Die 2-proz. Flüssigkeit erscheint noch klar. 3 Proz. Kresolit geben eine getrübte Flüssigkeit. 4 Proz. Kresolit ergeben eine vollständig trübe Flüssigkeit. Die ungelösten Teile sind in verstärktem Maße vorhanden. Bei 5 Proz. Gehalt erhält man eine stark trübe, undurchsichtige Flüssigkeit mit allen Merkmalen der 4-proz. Konzentration in erheblich verstärktem Maße. Bei längerem Stehen zeigt sich bei allen Lösungen ein deutlicher, schwarzer Bodensatz. Für den Gebrauch sind 10-proz. Lösungen vorgeschrieben. Alle Kresolitlösungen sind sehr stark alkalisch.

5) Optikresol. Die 1- und 2-proz. Lösungen sind völlig klar, die 3- und 4-proz. fast klar. Die Lösungen sind völlig neutral.

6) Das Trikresol gibt bei starkem Durchschütteln, wie es bei Herstellung von kleinen Mengen in einem Meßzylinder (100 ccm) möglich ist, bis 2,25 Proz. völlig klare Lösungen, die 2,5-proz. Lösungen sind schwach getrübt.

Bei Herstellung größerer Mengen von z. B. 1 l in einem Kolben muß ein öfteres, sehr kräftiges Schütteln erfolgen, um eine klare 2-proz. Lösung zu erhalten. Auch dann noch zeigen sich manchmal an der Oberfläche der Flüssigkeit oder an der Glaswandung vereinzelte, ungelöst gebliebene Kresoltröpfchen. Die Lösungen sind völlig neutral.

I. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung.

Die Aufschwemmungen wurden in der Weise hergestellt, daß ungefähr 18-stündige dicht bewachsene Schrägagarkulturen mit 4 ccm Kochsalzlösung abgeschwemmt und nach Entfernung von losgelösten Agarteilchen oder dichteren Bakterienverbänden durch Filtration durch Glaswolle mit 4 ccm einer doppelt konzentrierten Lösung des Desinfektionsmittels innig vermischt wurden, so daß hierdurch die für den Versuch

gewünschte Konzentration des Desinficiens entstand. Mittels einer großen Platinöse (6,5 mm) wurden dann in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen und auf Schrägagar und in Bouillon übertragen. Die Bebrütung erfolgte bei 37° C; die Beobachtung erstreckte sich auf 7 Tage. Erst nach dieser Zeit wurden die Ergebnisse endgültig notiert. Für jeden Versuch wurden Kontrollen mit den Abschwemmungen angelegt. Die Versuche wurden alle bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Zuerst wurde das Fawestol mit gleichprozentigem Trikresol verglichen, und nachdem sich gezeigt hatte, daß Fawestol und Trikresol sich in ihrer abtötenden Wirkung völlig gleich verhalten, wurden die 4 Präparate: Kresotinkresol, Betalysol, Kresolit und Optikresol, mit Fawestollösungen von gleichem Kresolgehalt geprüft.

Der Raumersparnis halber sind die ausführlichen Tabellen weggelassen worden, da sich das Ergebnis der Untersuchungen in aller Kürze ohne dieselben wiedergeben läßt. Aus der am Schlusse der Arbeit gebrachten Uebersichtstabelle gehen die Wirkungswerte der verschiedenen Präparate bei 1-proz. Kresolgehalt deutlich hervor.

Zur Prüfung wurden Choleravibrionen, Coli-, Pyocyaneus-, Ruhr- und Typhusbazillen, sowie Staphylokokken herangezogen. Aus den Versuchen geht hervor, daß nur in den Lösungen mit 0,5-proz. Kresolgehalt Verschiedenheiten bei den einzelnen Präparaten auftreten; doch sind auch hier in den meisten Fällen die Bakterien schon nach 1 bis 5 Minuten abgetötet, für Staphylokokken war die längste zur Abtötung nötige Zeit 30 Minuten bei einem Präparat.

In Lösungen von 0,75- und 1-proz. Kresolgehalt war fast durchweg schon nach 1, seltener nach 5 Minuten bei allen Bakterien Abtötung erreicht.

II. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen mit Bouillon.

Dieselbe Versuchsreihe wie bei Kochsalzaufschwemmungen wurde nun mit Bouillonaufschwemmungen angestellt (Coli-, Pyocyaneus-Bazillen und Staphylokokken), um zu ermitteln, ob die Bakterien, die in der Bouillon ein gutes Nährmedium besitzen, darin von den verschiedenen Desinfektionsmitteln weniger geschädigt würden. Auch hier erfolgte wieder zuerst die Prüfung des Fawestols mit Trikresol und dann die der anderen Präparate mit Fawestol als Testdesinficiens. Das Ergebnis ist hier dasselbe, wie bei den Kochsalzaufschwemmungen; die Lösungen mit 0,5-proz. Kresolgehalt geben geringe Schwankungen, doch sind auch hier die Abtötungszeiten meistens bei 1 und 5 Minuten gelegen, nur in 2 Fällen betrugen sie 10 und 30 Minuten.

Die Lösungen mit 0,75 und 1 Proz. Kresol verhalten sich wieder fast gleich; nach 1 bzw. 5 Minuten ist bei allen Bakterien Abtötung eingetreten (s. Uebersichtstabelle).

III. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen mit Ascitesflüssigkeit.

Um die abtötende Kraft in eiweißhaltigen Flüssigkeiten zu prüfen, wurden die Bakterien für die folgenden Versuche in Ascites aufgeschwemmt und in diesen Aufschwemmungen mit den verschiedenen Kresolpräparaten in der bisher geschilderten Weise geprüft. Bei dieser Versuchsanordnung sind die Abtötungszeiten bei den Lösungen mit 0,5-proz. Kresolgehalt im Vergleich mit den Kochsalz- und Bouillonaufschwemmungen bedeutend erhöht; sie schwanken von 10—60 Minuten. In den Lösungen mit einem Gehalt von 0,75 Proz. Kresol sind eben-

Uebersichtstabelle.

Name des Präparates	Kresolgehalt in Proz.	Abtötende Wirkung von Lösungen mit 1-proz. Kresolgehalt in				Reaktion der Lösungen	Wasser-löslichkeit	Preis für	Preis berechnet auf 100 l Flüssigkeit von 1-proz. Kresolgehalt
			Kochsalz-	Bouillon-	Ascites-				
			Aufschwemmungen						
Trikresol	100 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... — nach 1 Min.	.... nach 1 Min. .... — nach 5 Min.	neutral	Beim starken Schütteln gut löslich im Zylinder	100 kg 400 M.	4,00 M.
Fawestol	100 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... — .... nach 1 Min. .... — nach 5 Min.	.... — .... nach .... 1 Min,	neutral	Beim Anschütteln gleicher Teile Fawestol und Wasser gut löslich	100 kg 275 M.	2,75 M.
Kresotinkresol	50 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... — .... nach .... 1 Min.	.... — nach 30 Min. .... — .... nach 1 Min.	neutral	Unvollständig und schlecht löslich	100 kg 225 M.	4,50 M.
Betalysol	Nach Angabe der Firma 50 Proz. Nach eigenen Befunden 70 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... — .... nach .... 1 Min.	.... — .... nach .... 1 Min.	stark alkalisch	Beim Schütteln unvollständig, trübe löslich	100 kg 155 M.	3,10 M. bei Verwendung als 50-proz. Präparat 2,30 M. bei Verwendung als 70-proz. Präparat
Kresolit	50 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... — .... nach .... 1 Min.	.... — nach 5 Min. .... — nach 1 Min. .... — nach 5 Min.	stark alkalisch	Beim Schütteln klar löslich mit Ausscheidungen an der Oberfläche	100 kg 128 M.	2,56 M.
Optikresol	50 Proz.	Coli Pyocyan. Staph.	— nach 1 Min.	.... nach 1 Min. .... nach .... 5 Min.	.... — .... nach 5 Min. .... — nach 10 Min.	neutral	Beim Schütteln leicht und klar löslich	100 kg 350 M.	7,00 M.

falls Schwankungen bemerkbar, doch bewegen sich die Zeiten der Abtötung nur mehr zwischen 1 und 15 Minuten. In den 1 Proz. Kresol enthaltenden Lösungen ist der Wirkungswert wieder der gleiche wie bei den Kochsalz- und Bouillonversuchen. 1—5 Minuten genügen, um völlige Abtötung hervorzurufen; in einem einzigen Falle beanspruchten Staphylokokken 10 Minuten zur Abtötung (s. Uebersichtstabelle).

Ueberblickt man die Resultate der verschiedenen Prüfungen der 5 Präparate, so läßt sich zusammenfassend sagen, daß dieselben alle in 1—2-proz. Kresolkonzentration, wie sie für die praktischen Verhältnisse in Betracht kommt, sowohl in wässerigen als auch in eiweißhaltigen Flüssigkeiten schon nach wenigen Minuten eine starke abtötende Wirkung ausüben. Was die Löslichkeit der Präparate in Wasser anbetrifft, so sind Fawestol, Optikresol und Trikresol am besten löslich; alle diese 3 Präparate geben klare Lösungen.

Sehr schlecht löslich ist das Kresotinkresol, das sich nur unvollständig löst und sofort deutliche Ausscheidungen ungelöster Bestandteile abgibt; auch das Betalysol gibt nur unvollständige, trübe Lösungen. Das Kresolit löst sich klar, erzeugt aber an der Oberfläche der Flüssigkeit deutliche Abscheidungen ungelöster Bestandteile.

Von großer Wichtigkeit ist die Reaktion der gebrauchsfertigen Lösungen für die praktische Anwendung, da sich gezeigt hat, daß alkalisch reagierende Lösungen vielfach auf Tapeten, Möbeln usw. Flecken hervorrufen. Neutrale Lösungen sind deshalb alkalisch reagierenden auf alle Fälle vorzuziehen. Von den geprüften Präparaten geben alkalisch reagierende Lösungen Betalysol und Kresolit, während Trikresol, Fawestol und Optikresol völlig neutrale Flüssigkeiten liefern.

Von nicht geringerer Bedeutung ist auch der Preis der einzelnen Präparate. Am teuersten stellen sich, die Kosten auf 100 l Desinfektionsflüssigkeit mit 1-proz. Kresolgehalt berechnet: das Optikresol (7,— M.), das Kresotinkresol (4,50 M.), das Trikresol (4,— M.) und das Betalysol (3,10 M., berechnet als 50-proz. Präparat). Am billigsten sind Fawestol (2,75 M.), Kresolit (2,56 M.) und Betalysol (2,30 M., wenn es als 70-proz. Kresolpräparat verwendet wird). Die beiden letzteren Präparate haben aber den großen Nachteil der schlechteren Löslichkeit und der sehr stark alkalischen Reaktion. In der folgenden Tabelle sind der Uebersichtlichheit halber die Präparate unter diesen und anderen Gesichtspunkten nochmals besonders zusammengestellt.

Ohne Zweifel ist es der Industrie gelungen, die Schwierigkeiten, die bezüglich der Kresolseifenbeschaffung durch den allgemeinen Rohstoffmangel eingetreten sind, zu überwinden; ja, es scheint sogar, daß das eine und andere Präparat auch in der kommenden Friedenszeit seinen Platz im Handel bewahren wird.

Ueber den Desinfektionswert der drei Kresolisomeren (Meta-, Ortho- und Parakresol).

[Aus dem Medizinalamt der Stadt Berlin (Stadtmedizinalrat Geh.-Rat Dr. Weber); Bakteriol. Abteil. (Abteilungsvorst.: Dr. Seligmann).]

Von Dr. **Fritz Ditthorn.**

Die im Handel befindlichen Kresole enthalten die 3 Kresolisomeren nach Darstellung und Ausgangsmaterial in wechselnden Mengenverhält-

nissen. Besonders in den während der Kriegszeit hergestellten Kresolen machen sich nach mehrfach gemachten Erfahrungen recht erhebliche Schwankungen in dieser Richtung bemerkbar.

Schon früher wurden verschiedentlich Untersuchungen über den Desinfektionswert der einzelnen isomeren Verbindungen angestellt. Die hieraus gewonnenen Resultate sind aber teilweise sehr wenig übereinstimmend, und einzelne Versuchsanordnungen erscheinen nicht immer so einwandfrei, um ein endgültiges Urteil daraufhin zu rechtfertigen.

Um über die abtötende Kraft der einzelnen Kresolisomeren ein von den bisherigen Versuchsergebnissen unabhängiges, eigenes Urteil zu gewinnen, habe ich nochmals die 3 Isomeren in chemisch reiner Beschaffenheit einer Prüfung in wässerigen und eiweißhaltigen Bakterienaufschwemmungen unterzogen.

Bevor ich auf die e Untersuchungen näher eingehe, möchte ich die für die bisherige Beurteilung der 3 Kresolisomeren ausgeführten Versuche kurz zusammenfassend erwähnen:

Die erste Untersuchung der 3 Kresolisomeren von Fraenkel[1]) kommt für die Frage des keimtötenden Wertes der verschiedenen Isomeren nicht in Betracht, da bei diesen Versuchen die Kresole nicht rein, sondern in Gemischen mit Schwefelsäure verwendet wurden, und es hinreichend bekannt ist, daß die desinfizierende Kraft der Kresole durch Schwefelsäure erheblich gesteigert wird. Auch das von Fraenkel angewandte Testmaterial (Milzbrandsporen, an Seidenfäden angetrocknet) ist zur Bestimmung der Desinfektionswirkung nicht geeignet, da das Kresol gerade Milzbrandsporen gegenüber bekanntermaßen nur sehr wenig wirksam ist.

Henle[2]) prüfte die 3 Isomeren in wässeriger Lösung von $^1/_4$-proz. Kresolgehalt bei 21° C. Als Testobjekt diente ihm Staphylococcus pyogenes aureus. Seine Präparate hatten folgende Siedepunkte: Orthokresol 185—186°, Parakresol 199° und Metakresol 201° C.

Am wirksamsten war nach diesen Versuchen das Metakresol, dann kam das Parakresol und zuletzt das Orthokresol. Mit steigendem Siedepunkt zeigte sich also steigender Desinfektionswert. Bei diesen Versuchen mit $^1/_4$-proz. Lösungen der einzelnen Isomeren wurde keine Abtötung erzielt; Henle urteilte nur nach der Abschwächung des Wachstums. Metakresol bewirkte nach 5 und 10 Minuten bereits vermindertes Wachstum, nach 1 Stunde hatten sich nur mehr 10 Kolonien entwickelt.

Parakresol konnte erst nach 1 Stunde Wachstumsverringerung hervorrufen, während Orthokresol nach dieser Zeit keinerlei abschwächende Wirkung erkennen ließ. Ueber den absoluten Desinfektionswert der 3 Präparate mit höher konzentrierten Lösungen sind keine Angaben gemacht.

Weitere Prüfungen von Ortho-, Meta- und Parakresol liegen von Fischer und Koske[3]) vor, die von jedem der 3 Isomeren 2 Präparate prüften. Dieselben hatten folgende Schmelzpunkte:

Orthokresol	A (bräunlich gefärbte Kristalle)	187,5°
„	B (schwach rosa gef. „)	188,2°
Metakresol	A (etwas gelbgefärbte Flüssigkeit)	199,0°
„	B (farblose Flüssigkeit)	198,5°
Parakresol	A (bräunl. gefärbte etw. schmierige Kristalle)	198,0°
„	B (weiße Kristalle)	197,8°

In 100 ccm Wasser von ungefähr 18° C waren die Präparate, wie folgt, löslich:

O-Kresol	A 2,77 g	B 2,67 g
M-Kresol	A 2,21 „	B 2,21 „
P-Kresol	A 2,09 „	B 2,04 „

Die Prüfung der wässerigen Lösungen der Präparate wurde in der Weise ausgeführt, daß auf der Oberfläche von Agarplatten ein dichter Rasen in der Ausdehnung eines Talers bei 48-stündiger Bebrütung angelegt wurde. Die so vorbereiteten Platten

1) Fraenkel, Ein Beitrag zur Desinfektionsfrage. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. S. 521.)

2) Henle, Ueber Creolin und seine wirksamen Bestandteile. (Arch. f. Hyg. Bd. 9. 1889. S. 188.)

3) Fischer u. Koske, Untersuchungen über die sogenannte „rohe Karbolsäure“ mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zur Desinfektion von Eisenbahnviehtransportwagen. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. Bd. 19. 1903. S. 577.)

wurden mit 50 ccm der Desinfektionsflüssigkeit überschichtet. In bestimmten Zeitabschnitten wurde jedesmal mit derselben Oese 1 Oese des Rasens abgenommen und in 20 ccm Nährbouillon gut verteilt, bei 37° C bebrütet und 8 Tage beobachtet. Als Testobjekt wurde Staphylococcus pyogenes aureus verwendet.

Bei dieser Versuchsanordnung, die mir zur Feststellung des Desinfektionswertes eines Präparates nicht sehr geeignet erscheint, ergab sich, daß Orthokresol A und B in 2-proz. Lösung Staphylokokken in 50 Min. nicht abtöten konnte.

Metakresol A rief in 1$^1/_2$-proz. Lösung nach 40 Min., in 2-proz nach 35 bis 40 Min. Abtötung dieser Keime hervor, bei Metakresol B trat Abtötung nur mit 2-proz. Lösung nach 35—40 Min. ein.

Parakresol A tötete Staphylokokken in 1-proz. Lösung nach 40, in 1$^1/_2$-proz. nach 35—40 und in 2-proz. nach 30—35 Min. ab.

Parakresol B konnte auch in 2-proz. Lösung nach 50 Min. keine Abtötung erzielen.

Nach diesen Versuchen ergab das Parakresolpräparat B die besten Resultate, die nächstbesten Erfolge wurden mit Metakresol A und B erzielt; keine Abtötung wurde innerhalb 50 Min. mit Parakresol B und den beiden Orthokresolpräparaten erreicht.

Auch Hammer[1]) untersuchte sowohl die 3 Isomeren Meta-, Para- und Orthokresol, sowie Gemische von Meta-, Para- und Orthokresolen und Meta- und Parakresolen. Die Lösung der Kresole war in metakresotinsaurem Natrium erfolgt. Zur Prüfung dienten kräftig ausgewachsene Bouillonkulturen (5 ccm), zu denen die gleiche Menge der doppelt so hoch gestellten Lösungen, die untersucht werden sollten, zugesetzt wurde. Die Verimpfung der Proben erfolgte in Bouillon, die Beobachtungszeit betrug 5—8 Tage. Als Testobjekte wurden Staphylokokken, Prodigiosus und grüner Eiter verwendet, ferner auch Milzbrandsporen, an Seidenfäden angetrocknet. Da die Wirkung der Kresole auf Milzbrandsporen, wie schon oben erwähnt, nur sehr gering ist, werden letztere Versuche hier nicht weiter berücksichtigt.

Die verschiedenen Präparate wurden nur in 0,3-proz. Lösungen geprüft; es ergab sich hierbei, daß das Metakresol grünen Eiter nach 15 Min., Prodigiosus nach 45 Min. abtötet; Staphylokokken waren nach 60 Min. noch lebensfähig geblieben.

Parakresol tötete grünen Eiter nach 30 Min., Prodigiosus nach 15 Min. ab; Staphylokokken blieben ebenfalls, wie bei Metakresol, nach 60 Min. noch am Leben.

Orthokresol übte auch nach 60 Min. währender Einwirkungsdauer auf die 3 Bakterienarten keine lebensschädigende Wirkung aus. Während das Metakresol auf grünen Eiter schneller abtötend wirkt, ist dies bei Parakresol für Prodigiosus der Fall; ein besonderer Unterschied läßt sich zwischen Meta- und Paraverbindung in der Konzentration von 0,3 Proz. und bei der Lösung in metakresotinsaurem Natrium nicht feststellen. Erheblich geringer war die Wirkung des Orthokresols. Prüfungen mit höher konzentrierten Lösungen wurden nicht gemacht. Erheblich besser war die Wirkung der Mischung von Meta-, Para- und Orthokresolen sowie von Meta- und Parakresol allein. Die alle 3 Isomeren enthaltende Lösung tötete grünen Eiter und Prodigiosus nach 15 Min., Staphylokokken nach 30 Min. ab. Die Meta-Parakresolmischung rief bei grünem Eiter nach 30 Min. Abtötung hervor; Prodigiosus und Staphylokokken konnten auch nach 30 Min. nicht abgetötet werden.

Zu erwähnen sind noch die Versuche über die Wirkungsweise der Kresolisomeren von Schütz[2]). Es wurde von ihm das Kresolum purum liquefactum Nördlinger, das die Orthokresolverbindung darstellt, und ein von der Firma Kalle & Co. in Biebrich a. Rh., aus Naphthalin synthetisch hergestelltes, reines Metakresol geprüft.

Das Metakresol, das Schütz untersuchte, stellte eine gelbbraune, klare, ölige Flüssigkeit dar, die in Wasser bis zu $^1/_2$ Volumproz. löslich war. Um eine für die Versuche mit Bouillonkulturen entsprechende, starke 2-proz. Metakresollösung zu erhalten, die dann im Versuche 1-proz. wird, vermischte Schütz 2 Teile Metakresol mit 5 Teilen Alkohol und erhielt durch Zusatz von 93 Teilen Wasser eine klare, 2-proz. Metakresollösung.

Bei den Versuchen wurden 5 ccm 22-stündiger Bouillonkultur mit der gleichen Menge 2-proz. Metakresollösung vermischt und aus der Mischung nach 1. 2, 5, 10 und 20 Min. mittels einer großen Oese Proben entnommen und in Bouillonröhrchen verimpft. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, die Beobachtung erstreckte sich auf 12 Tage.

Zur Prüfung wurden Streptokokken, Staphylokokken, Typhusbazillen und Choleravibrionen heran gezogen. Hierbei ergab sich, daß das Orthokresol (Kresol Nörd-

1) Hammer, Ueber die desinfizierende Wirkung der Kresole und die Herstellung neutraler wässeriger Kresollösungen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1891. S. 359.)

2) Schütz, Vergleichende Untersuchungen über einige Kresolpräparate mit besonderer Berücksichtigung des Metakresols. (Hyg. Rundsch. Jahrg. 6. 1896. S. 289.)

linger) und das Metakresol (Kalle) in 1-proz. Lösung alle 4 Bakterienarten schon nach der kurzen Einwirkungsdauer von 1/2 Min. zur Abtötung brachten.

v. Schlepegrell[1]) fand, daß das Orthokresol weniger wirksam ist, als das Metakresol (Kalle).

Seybold[2]) stellte ebenfalls Untersuchungen über die Wirksamkeit der 3 Kresolisomeren an. Die 3 Kresolverbindungen waren von der Chem. Fabrik Hauff in Feuerbach hergestellt; alle 3 Isomeren lösen sich zu 2 Proz. in Wasser auf; sie sind nach Angabe Seybolds chemisch rein. Die Ortho- und Metaverbindungen waren aus dem Steinkohlenteer, die Paraverbindung synthetisch aus Paratoluidin hergestellt. Die Schmelzpunkte waren, wie folgt: Orthokresol 188° C, Metakresol 198—199° C und Parakresol 198° C.

Als Testobjekte wurden Bacillus prodigiosus, Bac. pyocyaneus und Staphylococcus pyogenes aureus verwendet. 48-stündige Kulturen auf Schrägagar, Pyocyaneus und Staphylokokken, bei 37° C, Prodigiosus, bei 22° C gezüchtet, wurden mit sterilem Wasser abgeschwemmt und durch sterile Glaswolle filtriert. Je 5 ccm der Aufschwemmungen wurden mit den gleichen Mengen der wässerigen Lösungen der Desinfektionsmittel, und zwar in doppelter Konzentration, als zur Prüfung vorgesehen, vermischt und davon Proben in bestimmten Zeiten mittels einer mittelgroßen Platinöse auf Schrägagar und in Fleischwasserbrühe übertragen und bei 37 bzw. 22° C bebrütet. Die Beobachtungszeit betrug 10 Tage.

Das Metakresol tötete in 1-proz Lösung Prodigiosus, Pyocyaneus und Staphylokokken nach 1 Min. ab. Die 3/4-proz. Lösung benötigte bei Prodigiosus 2 Min., bei Pyocyaneus 5 Min. zur Abtötung; Staphylokokken wurden erst nach 20 Min. abgetötet.

Orthokresol brachte in 1-proz. Lösung Prodigiosus, Pyocyaneus und Staphylokokken in 1 Min. zur Abtötung, in 3/4-proz. Lösung wurden dieselben Bakterien nach 2 Min. abgetötet.

Die 1/2-proz. Lösung konnte Prodigiosus nach 10 Min. Einwirkung nicht abtöten, Pyocyaneus wurde nach 5 Min. abgetötet, Staphylokokken blieben noch nach 60 Min. lebensfähig.

Das Parakresol tötete in 1-proz. Lösung Prodigiosus und Pyocyaneus nach 1 Min., Staphylokokken nach 2 Min. ab.

In 3/4-proz. Verdünnung wurde Prodigiosus und Pyocyaneus nach 1 Min. abgetötet; Staphylokokken bedurften zur Abtötung einer 60 Min. währenden Einwirkung.

Die 1/2-proz. Lösung tötete Prodigiosus nach 2 Min., Pyocyaneus nach 2 Min.; Staphylokokken konnten erst bei einer Einwirkungsdauer von 60 Min. abgetötet werden.

Das Ergebnis der Prüfung stellt bezüglich der keimtötenden Wirkung das Metakresol (Hauff) an erste Stelle; es folgen dann das Parakresol und das Orthokresol.

Nach den Angaben Hammerls[3]) konnten die 3 isomeren Kresole, das Ortho-, Meta- und Parakresol, und zwar weder für sich allein, noch in Mischung, wie sie z. B. das Trikresol von Schering darstellt, sich in der Desinfektionspraxis nicht einführen, obwohl ihre Eignung durch zahlreiche Arbeiten nachgewiesen worden war.

Hammerl prüfte ebenfalls den Desinfektionswert des Ortho-, Meta- und Parakresols durch eigene Versuche. Seine Präparate, die er als chemisch rein bezeichnet, stammten aus der chemischen Fabrik der Société chimique des usines du Rhône in Lyon. Das Ortho- und Parakresol stellten eine feste, kristallinische Masse dar, das Metakresol eine Flüssigkeit von der Farbe des Bordeauxweines. Die Löslichkeit der Präparate stimmte mit den Angaben Grubers überein. Von Orthokresol waren 2,5, von Parakresol 1,8 und von Metakresol 0,53 Teile in 100 Teilen Wasser löslich.

Als Testobjekte wurden Coli-, Pyocyaneus- und Typhusbazillen, sowie Staphylokokken verwendet.

20—24-stündige Schrägagarkulturen wurden mit 5 ccm sterilen Wassers abgeschwemmt, verrieben und filtriert. Zu 3.5 ccm der Aufschwemmung wurden die entsprechenden Zusätze der verschiedenen Präparate gegeben. Die Versuchsanordnung wurde deshalb so gewählt, um auch die weniger in Wasser löslichen Isomeren des Kresols in höheren Konzentrationen auf ihren Desinfektionswert prüfen zu können.

---

1) v. Schlepegrell, Trikresol Schering und Kresol purum liquefactum Nördlinger als Desinfektionsmittel. (Inaug.-Dissert. 1895.)

2) Seybold, Ueber die desinfizierende Wirkung des Metakresol Hauff im Vergleich zu Orthokresol, Parakresol, Trikresol Schering, Phenol und Guajakol. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. S. 376.)

3) Hammerl, Ueber die bakterizide Fähigkeit und Giftigkeit der 3 Isomerenkresole und des Phenols. (Hyg. Rundsch. Jahrg. 9. 1899. S. 1017.)

Nach den gewünschten Einwirkungszeiten wurden mittels einer sterilen Pipette 3 Tropfen in 10 ccm Bouillon übertragen. Trat auch nach 2—3-wöchigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C kein Wachstum ein, so wurden die Röhrchen nochmals infiziert, um durch die dann stets eingetretene Vermehrung festzustellen, daß die Sterilität durch Abtötung und nicht durch Wachstumshemmung bedingt war.

Hammerl begann die Prüfung der Isomeren mit 0,5-proz. Lösungen; er erhielt dabei folgende Resultate:

Orthokresol tötete Pyocyaneus nach 7 Min. ab, Coli- und Typhusbazillen, sowie Staphylokokken blieben auch noch nach 10 Min. langer Einwirkung lebensfähig.

Metakresol wirkte erheblich stärker, Pyocyaneus und Staphylokokken wurden schon nach 1 Min., Coli- und Typhusbazillen nach 3 Min. abgetötet.

Parakresol brachte Pyocyaneus nach 2 Min. zur Abtötung, während Coli-, Typhusbazillen und Staphylokokken noch nach 10 Min. entwickelungsfähig geblieben waren.

In 1-proz. Lösung wurden dann Ortho- und Parakresol weiter geprüft; es ergab sich hierbei, daß beide Isomeren in dieser Verdünnung die genannten Bakterienarten schon nach 1 Min. abzutöten imstande waren. Um das zur Abtötung geringste Zeitmaß zu ermitteln, setzte Hammerl noch einen Versuch in Bruchteilen von Minuten, mit 1,5-proz. Lösungen der Ortho- und Paraverbindungen an. Während Orthokresol 1,5 Proz. alle 4 Bakterienarten nach der kurzen Einwirkungszeit von $^1/_4$ Min. abzutöten vermochte, konnte Parakresol dasselbe Resultat nur bei Typhus, Coli und Staphylokokken erreichen; Pyocyaneus bedurfte $^1/_2$ Min. zur Abtötung.

Derselbe Versuch wurde nun auch mit 1-proz. Lösungen angestellt; das Ergebnis war, daß Ortho- und Parakresol die 4 Bakterienarten schon nach $^1/_4$ Min. langer Einwirkungszeit abtötete.

3 weitere Versuche wurden noch mit stark eiweißhaltigen Testflüssigkeiten angestellt, um zu ermitteln, ob die Desinfektionskraft der Präparate dadurch abgeschwächt wurde. Hammerl verwandte 7—8-tägige Staphylokokken-Rinderserumkulturen; in 1,5-proz. Lösungen töteten Para- und Orthokresol die Staphylokokken nach $^1/_4$ Min. ab; in 1-proz. Lösungen beanspruchte Parakresol $^1/_2$ Min., Orthokresol $^3/_4$ Min. zur Abtötung; bei 0,5-proz. Lösungen konnten weder Ortho- noch Parakresol in 10 Min. eine Abtötung hervorrufen.

Ihrem Wirkungswerte nach ergeben die 3 Isomeren demnach folgende Reihenfolge: Metakresol, Parakresol, Orthokresol, doch waren die beiden letzten Präparate nahezu gleichwertig.

Reinhardt[1]) gibt an, daß sich das Metakresol leicht 2-proz. in Wasser löst, im Gegensatz zu den Angaben von Schütz, der nur eine Löslichkeit von 0,5 Proz. fand.

Das Metakresol synth. „Kalle“ ist nach Reinhardt eine wasserhelle, stark lichtbrechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 201,7° C.

Die Versuche von Rapp über den Wirkungswert der 3 Kresolisomeren kommen für diese Betrachtung nicht in Frage, da Rapp die Kresole nicht in Wasser, sondern in Glyzerin löste. Glyzerin ist aber als Lösungsmittel bei Desinfektionsversuchen nicht als vollständig indifferente Flüssigkeit anzusehen.

Schneider[2]) hat die Prüfung der Isomeren nicht in wässeriger Lösung, sondern in Seifenlösung vorgenommen. Nach ihm zeigt unter den 3 Isomeren das Metakresol eine etwas stärkere Wirkung als das Ortho- und Parakresol. Die beiden letzten Kresole sind nach ihm in ihrer Wirkung gleich.

Nachdem die soeben angeführten Wertbestimmungen der 3 Kresolisomeren kein übereinstimmendes Resultat ergeben haben, hielt ich es, wie bereits oben erwähnt, für angezeigt, den Wirkungswert der 3 Kresole selbst noch einmal nachzuprüfen. Zu diesem Zwecke wurden die 3 isomeren Kresolverbindungen von der Chemischen Fabrik Dr. F. Raschig-Ludwigshafen a. Rh. bezogen. Das Ortho- und Parakresol waren kristallinisch, das Metakresol flüssig; sie hatten nach Angabe der Fabrik folgende

	Schmelz- und	Siedepunkte:
Orthokresol	32°	188°
Metakresol	10°	200°
Parakresol	36°	200°

Die Prüfungen wurden in der Weise ausgeführt, daß ungefähr 18-stündige, dicht bewachsene Schrägagarkulturen mit 4 ccm Kochsalz-

1) Reinhardt, Ueber Metakresol synth. „Kalle“. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. S. 327.)

2) Schneider, Desinfektion und Desinfektionsmittel. (Enzyklop. d. techn. Chem. Bd. 3. 1915. S. 683.)

lösung abgeschwemmt und nach Entfernung von losgelösten Agarteilchen und dichteren Bakterienverbänden durch Filtration mit Glaswolle mit der gleichen Menge einer doppelt konzentrierten Lösung des Desinfektionsmittels innig vermischt wurden, so daß hierdurch die für den Versuch gewünschte Konzentration des Desinfektionsmittels entstand. Mittels einer großen Platinöse (6,5 mm) wurden dann aus dieser Mischung in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen und auf Schrägagar, sowie in Bouillon überimpft. Die Bebrütung erfolgte bei 37 ° C; die Beobachtung erstreckte sich auf 7 Tage. Nach dieser Zeit wurden die Ergebnisse protokolliert. Bei jedem Versuch wurden Kontrollen mit Abschwemmungen, die von den Desinfektionsmitteln nicht beeinflußt worden waren, angelegt. Die Versuche wurden alle bei Zimmertemperatur ausgeführt. Als Abschwemmungsflüssigkeit wurde physiologische Kochsalzlösung, Bouillon und Ascites verwendet.

Zeichenerklärung: Abtötung = —; Wachstum = +. Die Ziffer in Klammer nach dem + Zeichen gibt die Anzahl der auf Agar noch gewachsenen Kolonien an.

I. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung.

Tabelle I.

	0,5-proz. Metakresol					0,5-proz. Orthokresol					0,5-proz. Parakresol					Kontrollen
	1′	5′	10′	15′	30′	1′	5′	10′	15′	30′	1′	5′	10′	15′	30′	
Coli	+ (2)	—	—	—	—	+	+	+ (1)	—	—	+	+	—	—	—	+
Pyocyaneus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+
Staphylokokken	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+
											40′	50′	60′			
											+	—	—			

Nach diesen Versuchen ergibt sich, daß das Metakresol die beste abtötende Wirkung besitzt; während Ortho- und Parakresol Coli- und Pyocyaneus-Bazillen gegenüber so ziemlich gleichwertig zu sein scheinen, wirkt das Orthokresol bei Staphylokokken (30 Min.) erheblich besser als Parakresol, das diese Bakterien erst nach 50 Min. zum Absterben brachte.

In 0,75- und 1-proz. Lösungen verhalten sich die 3 Isomeren vollkommen gleich. Coli-, Pyocyaneus-Bazillen und Staphylokokken wurden schon nach der kurzen Einwirkungsdauer von einer Minute abgetötet.

II. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen in Bouillon.

Tabelle II.

	Metakresol			Orthokresol			Parakresol		
	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.
Coli	+1′ —5′	— 1′	— 1′	+1′ — 5′	— 1′	— 1′	+1′ —5′	— 1′	— 1′
Pyocyaneus	+1′ —5′	— 1′	— 1′	+1′ —5′	+1′ —5′	— 1′	+1′ —5′	— 1′	— 1′
Staphylokokken	+1′ —5′	+1′ —5′	— 1′	+1′ —5′	+1′ —5′	— 1′	+15′ —30′	— 1′	— 1′

Bei diesen Versuchen, wie bei denen mit Ascitesabschwemmungen, wurden der Raumersparnis halber die Tabellen in der Weise zusammengezogen, daß nur die Einwirkungszeiten (in Minuten) angegeben wurden, bei denen noch Wachstum bzw. Abtötung festgestellt werden konnten.

Bei Metakresol in 0,5-proz. Lösung trat bei Pyocyaneus-Bazillen und Staphylokokken ein Unterschied ein; während diese Bakterien in Kochsalzaufschwemmungen nach 1 Min. abgetötet wurden, bedurfte es in Bouillonaufschwemmungen einer 5 Min. langen Einwirkungsdauer. Coli-Bazillen wurden auch in Bouillonaufschwemmungen, wie in Kochsalzlösungen, nach 5 Min. abgetötet.

In 0,75-proz. Lösung blieb die Abtötungszeit von 1 Min. für Coli- und Pyocyaneus-Bazillen die gleiche wie bei den Kochsalzaufschwemmungen; Staphylokokken beanspruchten dagegen 5 Min.

Die 1-proz. Lösung blieb sich in ihrer abtötenden Wirkung auch in Bouillon gleich; alle 3 Bakterienarten waren schon nach 1 Min. abgestorben.

Die 0,5-proz. Orthokresollösung tötete alle 3 Mikroorganismenarten nach 5 Min. ab. Die abtötende Wirkung war demnach für Coli-Bazillen und Staphylokokken besser als in der Kochsalzaufschwemmung, in der Coli-Bazillen nach 15 und Staphylokokken nach 30 Min. abgetötet wurden. Pyocyaneus zeigte dort schon nach 1 Min. kein Wachstum mehr.

In der 0,75-proz. Orthokresollösung waren Coli-Bazillen nach 1, Pyocyaneus-Bazillen und Staphylokokken nach 5 Min. nicht mehr entwickelungsfähig; in der Kochsalzlösung war dieses Resultat bei allen 3 Bakterienarten schon nach 1 Min. erreicht worden.

Die 1-proz. Orthokresollösung verhielt sich mit Bouillon ebenso wie mit Kochsalzlösung; die Abtötung trat bei allen Bakterien schon nach 1 Min. ein.

Die Parakresollösung tötete in 0,5-proz. Konzentration Coli- und Pyocyaneus-Bazillen in 5, Staphylokokken in 30 Min. ab. Der Kochsalzversuch erzielte bei Pyocyaneus nach 5, bei Coli-Bazillen nach 10 und bei Staphylokokken nach 120 Min. Abtötung.

In 0,75- und 1-proz. Lösung wurde gleichmäßig bei allen verwendeten Bakterienarten nach 1 Min. Abtötung erzielt. Beim Kochsalzversuch ergab sich die Abtötung in derselben Zeit.

III. Versuche mit Bakterienaufschwemmungen in Ascites.

Tabelle III.

	Metakresol			Orthokresol			Parakresol		
	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.	0,5-proz.	0,75-proz.	1,0-proz.
Coli	+1′ −5′	+1′ −5′	− 1′	+10′ −15′	+1′ −5′	− 1′	+10′ −15′	− 1′	− 1′
Pyocyan.	+1′ −5′	+1′ −5′	− 1′	+15′ −30′	− 1′	− 1′	+5′ −10′	− 1′	− 1′
Staphylokokken	+10′ −15′	+1′ −5′	− 1′	+60′ −70′	+1′ −5′	− 1′	+15′ −30′	+1′ −5′	− 1′

Die Prüfung der Kresolisomeren in eiweißhaltigen Flüssigkeiten ergab nur mit den 0,5-proz. Lösungen erhebliche Unterschiede im Vergleich mit den Versuchen in Kochsalzlösungen und Bouillon.

Metakresol 0,5-proz. tötete Coli- und Pyocyaneus-Bazillen, wie beim Bouillonversuch, in 5 Min. ab. Für die Abtötung der Staphylokokken dagegen waren 15 Min. nötig. Eine abschwächende Wirkung der abtötenden Kraft wurde demnach nur Staphylokokken gegenüber beobachtet.

Die 0,75-proz. Lösung tötete alle 3 Mikroorganismen nach 5 Min. ab; in Bouillon wurden Coli- und Pyocyaneus-Bazillen schon nach 1 Min. abgetötet.

Die 1-proz. Lösung verhielt sich ebenso wie bei den Kochsalz- und Bouillonversuchen, die Abtötung der 3 Testobjekte erfolgte schon nach 1 Min.

Größere Abweichungen zeigte die 0,5-proz. Orthokresolverbindung; Coli-Bazillen kamen nach 15, Pyocyaneus-Bazillen nach 30 und Staphylokokken erst nach 70 Min. zur Abtötung. Der Unterschied im Vergleich mit dem Bouillonversuch, in dem die 3 Testobjekte schon nach 5 Min. abgetötet waren, ist demnach nicht unerheblich.

Die 0,75-proz. Lösung des Orthokresols wirkte bei Coli und Staphylokokken nach 5 Min., bei Pyocyaneus nach 1 Min. abtötend, während im Bouillonversuch Coli nach 1 Min., Pyocyaneus und Staphylokokken nach 5 Min. abgetötet wurden. Die 1-proz. Lösung ergab die gleichen Resultate wie beim Kochsalz- und Bouillonversuch.

0,5-proz. Parakresol wirkt bei Coli und Pyocyaneus, die nach 15 bzw. 10 Min. abgetötet wurden, ebenfalls schwächer als im Bouillonversuch, indem diese Bakterien bereits nach 5 Min. Abtötung zeigten. Die Einwirkung auf Staphylokokken (30 Min. zur Abtötung) blieb dieselbe.

0,75-proz. machte Coli- und Pyocyaneus-Bazillen nach 1 Min., Staphylokokken nach 5 Min. entwickelungsunfähig; hier ist nur ein Unterschied bei Staphylokokken zu verzeichnen, die im Bouillonversuch schon nach 1 Min. abgestorben waren.

Das 1-proz. Parakresol tötete, wie im Kochsalz- und Bouillonversuch, die 3 Testobjekte nach 1 Min. ab.

Ueberblickt man das Resultat, so ergibt sich, daß von den 3 Kresolisomeren in wässerigen Bakterienaufschwemmungen in 0,5-proz. Konzentration das Metakresol erheblich besser wirkt als das Ortho- und Parakresol. Dann folgt das Orthokresol und in letzter Linie das Parakresol.

In Bouillonaufschwemmung verhalten sich in 0,5-proz. Lösung Meta- und Orthokresol völlig gleich, Parakresol zeigt nur einer Bakterienart (Staphylokokken) gegenüber eine schwächere Wirkung; sonst verhält es sich wie die beiden anderen Isomeren.

In der eiweißhaltigen Bakteriensuspension ist das 0,5-proz. Metakresol den beiden anderen Kresolverbindungen entschieden überlegen; ihm folgt das Parakresol und dann das Orthokresol, das besonders bei einer Bakterienart (Staphylokokken) sehr schwache Wirkung zeigt.

Es ergibt sich demnach für die 0,5-proz. Konzentrationen

1) mit wässerigen Suspensionen hinsichtlich ihrer abtötenden Wirkung der 3 Isomeren folgende Reihenfolge in absteigender Linie:

Metakresol — Orthokresol — Parakresol,

2) in Bouilonkulturen:

Meta- und Orthokresol gleichwertig — Parakresol,

3) in eiweißhaltigen Flüssigkeiten suspendiert:

Metakresol — Parakresol — Orthokresol.

In 0,75- und 1-proz. Lösungen sind die Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Isomeren so gering, daß man sie vernachlässigen und die Präparate praktisch als gleich wirksam bezeichnen kann.

Zusammenfassend ergibt sich demnach, daß das Metakresol in niedrigen Konzentrationen immerhin eine den beiden anderen Isomeren überlegene keimtötende Kraft besitzt, die in Kochsalz- und Bouillonaufschwemmungen von Bakterien zwar nicht erheblich, in eiweißhaltigen

Flüssigkeiten dagegen deutlicher in Erscheinung tritt. Von den beiden anderen Isomeren scheint das Orthokresol dem Parakresol überlegen zu sein, doch zeigen sich auch hier nur geringe Schwankungen, die eine absolute Ueberlegenheit nicht ergeben.

Für die Praxis, in der mit 2—2,5-proz. Lösungen gearbeitet wird, fallen die Unterschiede nicht sehr ins Gewicht, da sich die Isomeren in 0,75- und 1,0-proz. Konzentration, in der sie in solchen Lösungen enthalten sind, fast gleichwertig hinsichtlich ihrer bakterientötenden Kraft verhalten.

Aus diesem Grunde hat man wohl auch von der Beibehaltung eines orthofreien Kresols, wie es von der Preuß. Medizinalverwaltung früher einmal wegen der angeblichen Minderwertigkeit des Orthokresols vorgeschrieben war, wieder Abstand genommen. Es hat sich vielmehr herausgestellt, daß das aus allen 3 Isomeren bestehende Kresolgemisch stärker wirkt, als jede der isomeren Verbindungen für sich allein.

Ist die Grünplatte zur Stuhluntersuchung im Feldmassenbetriebe nötig?

Von Oberstabsarzt Prof. Dr. **M. Neisser,** berat. Hygieniker einer Armee.

Es ist mit dieser Mitteilung nicht beabsichtigt, den zahlreichen Methoden eine neue hinzuzufügen; es soll im Gegenteil nachgewiesen werden, daß eine Vereinfachung möglich ist. Aber eine Vorbemerkung ist nötig. Alle angegebenen Methoden berühren einen Punkt verhältnismäßig kurz, den persönlichen Faktor, also die größere oder geringere Uebung und Gewandtheit. Nachdem ich es nun in der mir unterstellten bakteriologischen Untersuchungsstelle eingerichtet hatte, daß jede Laborantin ihre Fälle von Anfang bis zu Ende selbst verarbeitete, war es in einer verhältnismäßig stillen Zeit leicht, sich über diesen Punkt Klarheit zu verschaffen, denn das eingehende Material wurde ohne Rücksicht auf die Herkunft in entsprechende Teile zerlegt; es wurden ferner alle positiven Befunde kontrolliert und schließlich 10-tägig die Gesamtzahl der von den Einzelnen untersuchten und der positiv befundenen Einsendungen, geordnet nach den gefundenen Bakterien und der Methode, mittels deren der Befund erhoben war, gemeldet. Die Methode, die ich hier vorfand, war für alle Laborantinnen zunächst die gleiche: die Stühle wurden sofort auf je 1 Malachitgrün- und 1 Endo-Platte durch Ausstrich mit der Oese verarbeitet, und zwar wurde jede Platte in 4 Partien — die schließlich annähernd die Figur eines Eisernen Kreuzes gaben — bestrichen. Die weitere Verarbeitung war natürlich auch überall die gleiche und tut hier nichts zur Sache, nur sei betont, daß die Grünplatten, wenn gewachsen, am 1., wenn an diesem Tage gar nicht bewachsen, am 2. Tage, abgeschwemmt wurden. Die Herstellung der Grün- und Endo-Platten wurde durch Probeausstriche kontrolliert.

In dieser Weise wurden in 3 Monaten (März bis Mai 1918) 9881 Einsendungen von 4 Laborantinnen untersucht, d. h. es beteiligten sich von 7 Laborantinnen immer 4 an diesen Untersuchungen. Es wurden dabei insgesamt 505 = 5,1 Proz. positive Befunde erhoben (24mal Typhusbazillen, 81mal Para A, 309mal Para B, 9mal Shiga-Ruhrbazillen, 82mal giftarme Ruhrbazillen). Wichtig hierbei ist aber der große Unter-

schied in den Zahlen der einzelnen Laborantinnen. Die beiden dienstältesten fanden nämlich 8,5 Proz. bzw. 7,6 Proz., die im Dienstalter folgende 4,3 Proz., die jüngeren 3,1 Proz. und 2,3 Proz., wobei zu bemerken ist, daß auch diese jüngeren Laborantinnen vorschriftsmäßig ausgebildet und danach hier bereits einige Monate tätig waren. Also 3—4-fache Unterschiede bei gleicher Technik! Uebrigens kehrten diese Unterschiede in jeder der 9 Dekaden in gleicher Weise wieder. Die Gesamtzahl der von den einzelnen untersuchten Fälle war immerhin beträchtlich, schwankte bei 5 Laborantinnen von 1218—2149 Fällen und war nur bei 2 Vertreterinnen geringer. Dieses Ergebnis mahnt zur Vorsicht, wenn es sich um die Bewertung einer besonderen Methode handelt, denn es kommt eben auch bei ganz gleichen Methoden sehr wesentlich auf den persönlichen Faktor an. Jedem Sachkenner ist es ja bekannt, daß sehr viel Uebung und Erfahrung nötig ist, um bakteriologisch sicher arbeiten zu können.

Nun zur Hauptsache, der Malachitgrünplatte. Das elektive Wachstum der Paratyphusbazillen und auch der Typhusbazillen gegenüber dem Coli-Bazillus auf den Grünplatten ist bekannt, sofern der Nährboden immer richtig hergestellt ist. Aber man darf bekanntlich nicht meinen, daß nun in jedem Falle, in dem der Nachweis der Typhus- oder Paratyphusbazillen mit Endo gelingt, auch mit dieser elektiven Anreicherung das Herauszüchten der Bakterien mittels der Grünplatten gelingen müßte; es spielen da augenscheinlich Wachstumsantagonismen auf der Grünplatte erheblich mit. Und da das Ausstreichen der Grünplatte, die ja, eine „Schmierplatte“, keine „Isolierplatte“ ist, keine besondere Technik voraussetzt, so ist das Verfahren der Grünplatte ein sehr beliebtes und erfolgreiches. Trotzdem ist es für Massenuntersuchungen im Felde entbehrlich. Als Beweis mögen folgende Angaben dienen: Eine der Laborantinnen, welche seit 1½ Jahren bei mir tätig ist und meine Technik kennt, wendete eine andere Technik an, die sich allmählich folgendermaßen gestaltete:

Der gewöhnlich am Nachmittag einlaufende Stuhl wurde mit Glasspatel auf einer Grünplatte verrieben und dann der übrige Stuhl mit Kochsalzwasser im Stuhlgefäß angerührt (bei zu großer Stuhlmenge unter Herausnahme einer gewissen Menge).

Am nächsten Morgen erfolgte Ausstreichen einer Oese dieser Aufschwemmung mit der Kuppe eines sterilen Reagenzglases auf 2 Endo-Platten. Ich ging dabei von der vieljährigen Erfahrung aus, daß die gute Isolierplatte das Haupterfordernis für eine gute bakteriologische Untersuchung von Stuhl ist. Gute Isolierung ist aber durch Oesenausstrich nicht erreichbar, wenigstens nicht im dauernden Massenbetriebe. Die beste Methode ist nach meiner Erfahrung das Ausstreichen mit dem sterilen Reagenzglase; es sind für diesen Zweck hier Büchsen aus einfachem Blech gefalzt worden, in denen etwa 50 Reagenzgläser gleichzeitig trocken sterilisiert werden. Natürlich lassen sich auch gute Isolierplatten mit dem Glasspatel erreichen, aber es geht „zu schnell“ damit, d. h. das Ausstreichen mit dem Röhrchen geht langsamer, — zum Vorteil der Isolierung.

Es gehören ferner zur guten Isolierplatte gute, genügend trockene und — des Abstechens wegen — genügend klare Endo-Platten. Und schließlich gehört Uebung, Geduld und Sachverständnis dazu. Dann aber leistet die Isolierplatte nicht wesentlich weniger als die Grün-Anreicherungsplatte.

Die erwähnte Laborantin hat auf diese Weise in etwa 6 Dekaden 1853 Einsendungen verarbeitet und hat unter 142 positiven Befunden nur 1mal durch die Grünplatte einen Befund gehabt, den sie durch Endo nicht gehabt hat. Und auch in diesem Falle, in dem bei der

Sonntagsvertretung eine andere Laborantin die Grünplatte positiv, die Endo-Platten negativ befunden hatte, wurde noch nachträglich von den Endo-Platten aus derselbe positive Befund erhoben. Daß das günstige Ergebnis aber nicht etwa auf mangelhafte Technik bei Verarbeitung der Grünplatten zurückzuführen ist, geht daraus hervor, daß in einem bestimmten Zeitabschnitt die Befunde dieser Laborantin mittels Grünplatten 4,8 Proz., diejenigen aller anderen Laborantinnen 3,7 Proz. waren.

Bei dieser Technik und bei entsprechender Uebung ist also die Grünplatte für Feldmassenuntersuchungen entbehrlich — im besonders wichtigen Einzelfalle wäre natürlich die Grünplatte ebensowenig auszuschalten wie bei Personal, das die erforderlichen Eigenschaften noch nicht besitzt.

Die Ersparung der Grünplatte bedeutet abern icht nur Ersparung an Platten, Brutschrankraum, Sterilisierraum, Nährboden etc. etc., sondern es fällt hauptsächlich das für Massenbetriebe nicht unbedenkliche Abschwemmen und die nachfolgende Vernichtung der vielen Abschwemmungsplatten fort. Außerdem ist die Isolierplatte das einzige Mittel, um gute Bakteriologinnen heranzubilden. Ob das Verfahren zeitraubender ist, ist nicht sicher, denn es fällt ja die ganze Verarbeitung der Grünplatte fort — damit übrigens auch eine der vielen Quellen von Zahlenverwechslungen.

Noch ein Einwand ist zu berücksichtigen: Ist das Ansetzen am Abend, das Weiterverarbeiten am Morgen nicht nachteilig? Die Vorteile liegen auf der Hand; das gewöhnlich abends einlaufende Material wird in Ruhe registriert und in Ruhe verarbeitet, sonst aber in Eile und dadurch fehlerhaft und schlecht. Die Verzögerung spielt bei der Stuhluntersuchung kaum eine Rolle, zumal gegenüber dem Vorteil, daß die Endo-Platten dann volle 24 Stunden bebrütet werden; außerdem fällt ja der Anreicherungstag fort. Auch sonst kann ich einen Nachteil nicht erkennen; man befürchtet ja bekanntlich durch das lange Stehen ein Zugrundegehen mancher Keime, zumal der Ruhrbazillen. Nach hiesigen, auch experimentellen, Erfahrungen trifft das wohl nicht zu. Unter den 142 positiven Befunden der erwähnten Laborantin wurden 5mal Typhusbazillen, 8mal Paratyphus A-Bazillen, 62mal Paratyphus B-Bazillen, 11mal Shiga-Ruhrbazillen, 56mal giftarme Ruhrbazillen gefunden. Also auch von diesem Gesichtspunkte aus ist gegen das Fortlassen der Grünplatten und das Verarbeiten der Stuhlaufschwemmung mittels 2 gut ausgestrichener Endo-Isolierplatten nichts einzuwenden.

Zur Technik der Anaërobenkultur mittels des Pyrogallolverfahrens.

[Aus der Prosektur des k. k. Krankenhauses Wieden in Wien.]

Von Dr. **Emil Löwi**, Wien.

Mit 3 Figuren im Text.

Unter den zur Anlegung von Plattenkulturen anaërober Bakterien bestimmten Vorrichtungen scheint jene am zweckmäßigsten zu sein, welche aus 2 ungleich großen Schalen besteht, von denen jede einen vom Rande gegen die Mitte zu vorspringenden, zum Boden parallelen, an der Oberfläche matten, kreisringförmigen Ansatz besitzt (Fig. 1), welcher bei der größeren Schale mit einer peripher liegenden Durchbohrung von mehreren Millimetern Durchmesser (Fig. 1 vorn) versehen ist. Nach Beschickung der größeren Schale mit trockenem Pyrogallol-

pulver und Beimpfung des in der kleineren befindlichen, gallertigen Nährbodens werden die beiden Teile mit Hilfe eines auf die matten Oberflächen aufgestrichenen Dichtungsmittels miteinander vereinigt, worauf die Oeffnung im Randansatz der unteren Schale zur Einfüllung der alkalischen Lösung benützt und hernach sofort fest verschlossen wird. Einigermaßen beeinträchtigt wird die Zweckmäßigkeit durch folgende Uebelstände: Der den Nährboden zum Teil überdeckende Ansatz verhindert oder erschwert mindestens die Beimpfung der Randpartien; ferner beschlägt sich seine Innenseite nach dem Einfüllen des Nährbodens mit Wassertröpfchen, die sich meist nicht ganz entfernen lassen, weder durch Trocknen der Platte im Thermostaten noch mechanisch; während der Beimpfung kann ein Teil dieser Flüssigkeit auf den Nährboden herabfließen, so daß manchmal, trotz der Trocknung, die Oberfläche zu feucht ist und die aufgehenden Kolonien, statt isoliert zu sein, miteinander zusammenfließen. Ein zweiter Uebelstand liegt in der unteren Schale: der Verschluß der kleinen Oeffnung wird leicht ungenügend luftdicht; ferner bildet sie eine empfindliche Stelle, da gelegentlich von ihr ausgehende Sprünge im Glase sich einstellen. Beide werden durch folgende Abänderungen vermieden: die kleinere Hälfte der Doppelschale trägt am Rande an Stelle des zentralwärts umgeschlagenen Ansatzes einen nach außen gerichteten, der ihr ein tellerartiges Aussehen verleiht, während die größere in der Form unverändert bleibt, aber keine Durchbohrung besitzt[1]). Erstere wird, mit einer genügend großen Petri-Einzelschale bedeckt, sterilisiert und dann auf gewöhnliche Weise mit Nährstoff beschickt, im Thermostaten getrocknet und beimpft. Letztere kann (muß aber wohl nicht) auf dieselbe Weise sterilisiert werden; zur Füllung wird eine genügende Menge Pyrogallol mit einem Hornlöffelchen

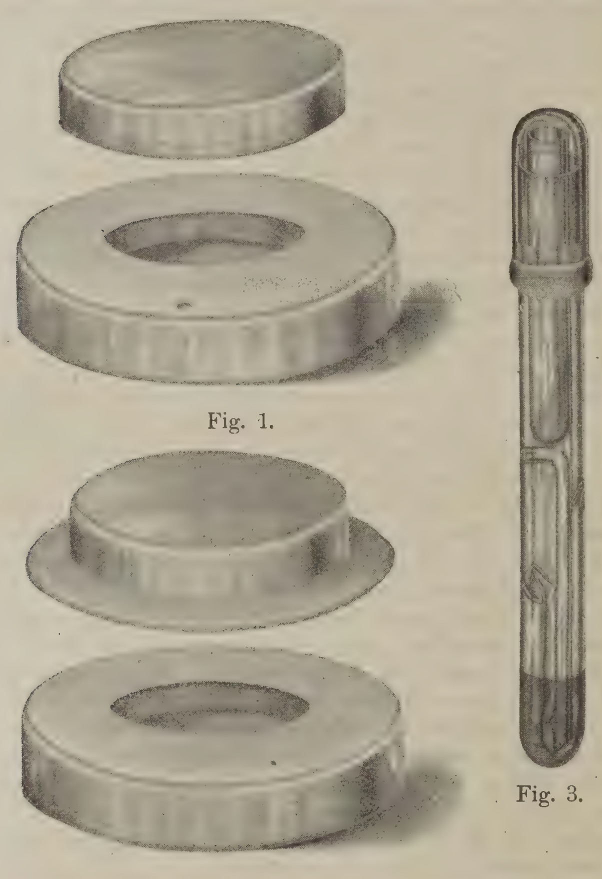


Fig. 1.

Fig. 2.

(Figuren in halber natürlicher Größe.)

Fig. 3.

1) Nach meinen Angaben von S. Reich & Co., Wien IV, Margaretenstraße 23, hergestellt.

an eine Stelle unter den Randansatz gebracht und daselbst mit dem Finger (den man allenfalls mit Seidenpapier umhüllen kann) festgedrückt. Dann wird die Schale durch passende Unterstützung schräg gestellt, so daß das Pulverhäufchen am höchsten zu liegen kommt, worauf man die Kalilauge eingießt; dann erfolgt die Vereinigung der beiden Schalen mittels des auf einen oder auch auf beide matten Ränder aufgestrichenen Dichtungsmittels, und nun kann die Doppelschale horizontal gestellt werden, wodurch in der unteren Hälfte die Mischung der Flüssigkeit mit dem Pulver zustande kommt. Als Dichtungsmittel hat sich Vaseline, wenn sie auch manchmal genügt, wegen ihrer Weichheit im allgemeinen nicht bewährt, da die obere Schale sich leicht verschiebt. Versuche, durch Zusammenschmelzen verschiedener Mengen von Vaseline und Paraffin, ferner von Paraffin und flüssigem Paraffin geeignete Dichtungsmassen herzustellen, führten ebenfalls nicht zu einem befriedigenden Ergebnis. Endlich gelang es mir, durch Zusammenschmelzen von Emplastrum plumbi simplex mit Paraffinum liquidum (auf je 1 g des ersteren 2 ccm des letzteren) ein geeignetes Mittel zu erhalten: die zerkleinerte Pflastermasse wird mit der Flüssigkeit in einem Porzellantiegel oder einer Abdampfschale über einer klein gestellten Flamme unter Umrühren gelinde erwärmt, bis vollständige Lösung und gleichmäßige Mischung eingetreten ist. Nach dem Erkalten ergibt sich eine gelbliche, salbenähnlich aussehende, etwas steife Masse, die sich mit dem Glasstab oder einem kurzen, hartborstigen Pinsel aufstreichen läßt und die auch im Thermostaten genügend fest bleibt, um die beiden Schalenhälften unverrückbar aneinander zu halten. Setzt man die vorsichtige Erwärmung der gelblichen Masse weiter fort, bis sie braun zu werden beginnt, dann wird die Konsistenz nach dem Erkalten etwas geringer als früher, ähnlich der eines weichen, zähen Teiges. In diesem Zustand scheint sie für den angestrebten Zweck noch vorteilhafter zu sein, da sie beim Ausstreichen und beim Aufeinanderdrücken der aneinander zu befestigenden Glasflächen sich gleichmäßiger verteilt. Bei noch länger dauernder Erwärmung nimmt die Konsistenz unter Dunkelbraun- bis Schwarzfärbung der Masse wieder zu.

Die Betrachtung der aufgegangenen Kolonien ist sowohl durch die Nährbodenschicht als auch, ohne Oeffnung der Doppelschale, von der Oberfläche her möglich, da bei Vertikalstellung die Absorptionsflüssigkeit im unteren Teil hinter dem Randansatz Platz findet. Einen besonders klaren Durchblick erhält man, wenn man die Füllung der Unterschale, anstatt wie oben beschrieben, folgendermaßen vornimmt: Das Pyrogallolpulver wird auf ein mehrschichtiges Stück Gaze geschüttet, diese nachher zusammengelegt und zu einem Ballen geformt, der gerade noch unter den Randansatz geht, während der gegenüberliegende Teil der nun vertikal gehaltenen Schale die Kalilauge aufnimmt. Reicht die Gazemenge aus, um die *ganze* Flüssigkeit aufzusaugen, dann bleibt die geschlossene Doppelschale auch bei dauernder Horizontallage so durchsichtig, wie eine gewöhnliche Kulturdoppelschale.

Zur Anlegung von Reagenzglaskulturen unter anaëroben Bedingungen benütze ich eine der Lentzschen ähnliche Modifikation des Buchner-Röhrchens[1]. Zur Aufnahme des Absorptionsgemisches und zum luftdichten Abschluß dient mein Reagenzröhrchen mit Glaskappen-Plastilinverschluß[2], zur Aufnahme der Kultur ein Röhrchen von 8 cm Länge und 10 mm lichter Weite, das auf einem genügend dicken oder am

1) Diese Zeitschr. Abt. I. Orig. Bd. 53. S. 362.
2) Diese Zeitschr. Abt. I. Origin. Bd. 81. S. 493.

oberen Ende entsprechend verbreiterten, rechtwinkelig umgebogene, 8 cm langen Glasstäbchen ruht[1]). Das Pyrogallol wird auf die Mitte eines Stückes Filtrierpapier (ca. 8 × 12 cm) geschüttet, dieses dann der Länge nach mehrmals zusammengefaltet und endlich das eine Ende umgeschlagen. Dieser Körper wird zusammen mit dem Glasstäbchen in das Außenrohr, das bereits bis zur Höhe eines Querfingers mit Kalilauge gefüllt ist und etwa 2 cm vom Rande entfernt den nicht zu schmalen, fest angedrückten Plastilinring trägt, eingeführt; dann wird das beimpfte Kulturröhrchen, nach Entfernung des Wattepfropfens, sofort mit der sterilen Glaskappe des Außenröhrchens bedeckt, nachgeschoben, so daß der Papierkörper mit seinem Inhalt in die Flüssigkeit getaucht wird und gleichzeitig oben die Glaskappe in die Verschlußmasse eindringt, die nun sofort gleichmäßig verstrichen wird (Fig. 3).

Die Sauerstoffabsorption ist sowohl in der Schale als auch im Röhrchen in 2 Stunden beendigt. Bei der Prüfung wurde als Indikator ebenfalls Pyrogallol mit Kalilauge verwendet, die, in geeigneter Weise getrennt, miteingeschlossen waren (an Stelle des Nährbodens) und, nach verschiedenen Zeiten zur Mischung gebracht, durch Unterbleiben der Dunkelfärbung das Fehlen des Sauerstoffes anzeigten. — Die zur Erzielung des Wirkungsoptimums erforderlichen Mengen der beiden Bestandteile des Absorptionsgemisches wären noch zu bestimmen; vorläufig wurde das Pulver nach dem Augenmaße geschätzt (2 kleine Hornlöffelchen voll für die Schale und 1 für die Röhre) und, ebenso wie von der Kalilauge, deren Konzentration 10 Proz. betrug, sicher viel mehr genommen, als notwendig.

1) Die genannten Glasbestandteile werden sowohl zu gebrauchsfertigen Kulturdoppelröhrchen (samt Kappe und Stäbchen) vereinigt als auch einzeln von Carl Waytaček, Wien, IX, Frankgasse 10, geliefert.

Berichtigung zu der Arbeit von Otto und Dietrich: „Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens" in Heft 5.

S. 396, Zeile 16 von oben: hinter dem Worte „wurde" ist einzufügen: am nächsten Tage von ihm.

S. 397, Kurventabelle V, lfde. No. 22, Meerschweinchen 102: am 11. Beobachtungstage ist statt „tot" zu setzen „getötet" (vgl. Uebersichtstab. D., S. 395).

Inhalt.

Čamek, Josef, Experimentelle Untersuchungen über die Virulenz pathogener Keime im Dünger, S. 470.
Ditthorn, Fritz, Vergleichende Untersuchungen neuerer Ersatzpräparate für Kresolseifenlösung, S. 477.
Ditthorn, Fritz, Ueber den Desinfektionswert der drei Kresolisomeren (Meta-, Ortho- und Parakresol), S. 483.
Egyedi, Heinrich, Züchtungsbedingungen des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus und Brauchbarkeit des Endoschen Nährbodens, S. 454.
Eisenberg, Philipp, Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. VII. Mitteilung: Ueber die Variabilität des Schleimbildungsvermögens und derGramfestigkeit, S. 401.
Goldzieher, M., Bakteriologische und serolog. Untersuchungen üb. Dysenterie, S. 437.
Gózony, L., Zur Lebensdauer der Choleravibrionen, S. 421.
Hase, Albrecht, Neue Beobachtungen und Versuche über die Lebensfähigkeit der Kleiderläuse und ihre Eier, S. 461.
Holst, Peter M., Epidemiologische Studien über Diphtherie, S. 412.
van Loghem, J. J., Bacterium (Proteus) anindologenes bei gesunden und kranken Säuglingen, S. 449.
Löwi, Emil, Zur Technik der Anaërobenkultur mittels Pyrogallolverfahrens, S. 493.
Neisser, M., Ist die Grünplatte zur Stuhluntersuchung im Feldmassenbetriebe nötig? S. 491.
v. Nestlinger, Nikolaus, Ueber einen neuen menschenpathogenen Erreger aus der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica, genannt „Bacterium cholerae pestiforme", S. 425.
Pettersson, Alfred, Ueber eine in Wasserepidemie übergehende Milchepidemie von Darmtyphus mit Befund von Typhusbazillen und atypischen Paratyphus B-Bazillen im Brunnenwasser, S. 405.
Schöppler, Hermann, Cysticercus pisiformis Leporis cuniculi L., S. 468.
Sterling-Okuniewski, Stefan, Beitrag zur Bakteriologie der Recurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke, S. 456.
Sterling-Okuniewski, Stefan, Ueber Dysagglutination und ihre Bedeutung, S. 475.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 7.

Ausgegeben am 25. März 1919.

Ueber Leberabszesse nach Typhus und über die Rolle der Typhusbazillen als Eitererreger.

[Aus dem Pathologischen Institut des II. städtischen Krankenhauses in Riga (Prosektor: Dr. R. Adelheim).]

Von Dr. **R. Adelheim.**

Abszeßbildungen im Verlaufe eines Typhus kommen nicht so selten vor und sind in verschiedenen Organen beobachtet worden, so in Milz, Muskulatur, Schilddrüse, Leber, Parotis etc. Die Feststellung, durch welche Erreger diese Abszesse hervorgerufen werden, ob durch Typhusbazillen allein, oder zusammen mit anderen Eitererregern, oder schließlich durch diese allein, ist von gewisser prinzipieller Bedeutung, denn diese Feststellung hängt mit der noch immer nicht ganz gelösten Frage zusammen, wann und unter welchen Umständen Typhusbazillen zu Eitererregern werden.

Da die Fälle, in denen Typhusbazillen in Reinkultur gefunden wurden, im Verhältnis zu den Staphylokokken-, Streptokokken- etc. -Eiterungen sehr selten waren, vermuteten einige, daß alle im Verlauf eines Typhus auftretenden Eiterungen nur durch die banalen Eitererreger hervorgerufen werden. Der Befund von Typhusbazillen in Reinkultur wurde erklärt durch die sekundäre Ansiedelung von Typhusbazillen in einem durch Kokken bedingten Eiterherd, wobei die Typhusbazillen die ursprünglichen Eitererreger schließlich überwuchert hätten. Die weiteren Erfahrungen, wie auch Experimente haben diese Ansicht nicht bestätigen können: das Tierexperiment lehrt erstens, daß Typhusbazillen sehr wohl bei einem bestimmten Virulenzgrade Eiterungen erzeugen können, zweitens, daß bei gleichzeitiger Einspritzung von Typhusbazillen und Staphylokokken erstere wohl bisweilen verschwinden und die Kokken zurückbleiben, der umgekehrte Vorgang aber nie zu beobachten ist.

Mit dieser Feststellung ist nun keineswegs die ganze Frage erledigt. Während nämlich Abszeßbildungen, die ausschließlich durch Typhusbazillen hervorgerufen sind, im Verlaufe eines Typhus außerordentlich selten vorkommen, sind eiterige, durch Typhusbazillen bedingte entzündliche Prozesse in der Rekonvaleszenz, resp. lange nach Ablauf des Typhus, schon häufiger. Dieser Umstand scheint mir für die ganze Frage von Wichtigkeit zu sein, und wir wollen an der Hand eines Falles von Leberabszeß nach Typhus, in dem Typhusbazillen in Reinkultur nachgewiesen wurden, diese Frage einer kurzen Erörterung unterziehen:

Es handelt sich um einen ca. 25-jährigen russischen Soldaten, der auf dem Kriegsschauplatz (1915) an Typhus erkrankte und dem 25. Reserve-Feldlazarett in Riga überwiesen wurde. Die Krankheit nahm einen ganz typischen Verlauf unter sehr schweren Allgemeinerscheinungen. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen erholte sich Pat. nicht, wurde kachektisch; es traten Oedeme auf, und Pat. starb plötzlich in der 10. Krankheitswoche.

Sektion (Dr. Adelheim): Stark abgemagerte Leiche, blasse Hautfarbe, Oedeme der unteren Extremitäten. Im Herzbeutel ca. 150 ccm einer klaren, serösen Flüssigkeit. Herz von der Größe der Faust der Leiche. Herzmuskulatur braunrot, derb, Klappen intakt. Epicardiales Fettgewebe sulzig-ödematös. In beiden Pleurahöhlen eine ausgiebige Menge klarer, seröser, bernsteingelber Flüssigkeit. Lungengewebe rostbraun, etwas durchfeuchtet. In der Bauchhöhle eine große Menge hellgelber, etwas opaleszierender Flüssigkeit. Sulzige Beschaffenheit des lockeren peritonealen Bindegewebes, der Appendices epiploicae etc. Sehr blasses Peritoneum. Milz klein, blaß, mit ziemlich fester Pulpa. Die Leber ist klein, von normaler Gestalt und Konsistenz. Auf dem Durchschnitt ist das Organ von dunkelbrauner Farbe und zeigt deutliche Läppchenzeichnung. Die größeren Gallengänge zeigen in ihrer unmittelbaren Umgebung eine leichte Imbibierung durch Gallenfarbstoffe. Im rechten Leberlappen werden durch den Schnitt 2 nahe beieinander gelegene Abszesse eröffnet; der eine von der Größe einer Haselnuß, der 2. etwas größer. Der dickflüssige, eitrige Inhalt dieser Abszesse ist orangegelb. Die Gallenblase enthält nur eine geringe Menge dickflüssiger orangegelber Galle. Die Gallenblasenwand zeigt makroskopisch keinerlei Veränderungen. Nieren blaß, Kapsel leicht abziehbar, das Parenchym ohne Veränderungen. Im Ileum fallen die Stellen, die ursprünglich von den Peyerschen Haufen eingenommen waren, durch ihre punktförmige schwarze Pigmentierung auf. Die Darmwand ist an dieser Stelle hochgradig verdünnt. Der Appendix ohne Veränderungen. Im Magen Atrophie der Mucosa. Die übrigen Organe o. B.

Aus beiden Abszessen, sowie aus dem Gallenblaseninhalt wurden einige Oesen des Materials in gewöhnliche Bouillon und Serumbouillon verimpft; desgleichen wurden mit dem Drigalski-Spatel Ausstriche auf Endo-Platten und Blauagarplatten angelegt. Nach 24 Stunden waren auf den Platten zahlreiche Kolonien aufgegangen, die auf allen Platten gleichartig, zart, glasig, durchsichtig, mit leicht gezackten Rändern erschienen, auf den Endo-Platten weiß-rosa, auf den Blauagarplatten hellblau. Mikroskopisch: bewegliche Stäbchen. Die Bouillonröhrchen waren nach 24 Stunden gleichmäßig getrübt, ohne Oberflächenhäutchen. Sie enthielten gleichfalls bewegliche Stäbchen. Ausstriche auf Endo-Platten und Blauagarplatten ergaben nach 24 Stunden ebensolche Kolonien wie auf den primär angelegten Platten. Lackmusmolke wurde leicht gerötet, blieb aber beinahe ganz klar. Neutralrotagar unverändert. Keine Gasbildung in Traubenzuckeragar. Die Agglutination mit einem hochwertigen Typhusserum fiel anfangs schwach aus, wurde jedoch später besser und erreichte nach einigem Ueberimpfen den Titer 1:2500, mit Paratyphusserum nur ganz geringe Agglutinationswerte.

Es waren also Typhusbazillen, die sich in Reinkultur im Abszeßeiter sowie in der Gallenblase vorfanden.

Die mikroskopische Untersuchung der Gallenblase ergab keine besonderen Veränderungen, die der Leber ergab etwas schmale, atrophische Zellschläuche, keine Nekrosen, keine typhösen Lymphome. Die im Schnitt sichtbaren, mittelgroßen Gallengänge haben normales Epithel und zeigen keinerlei Merkmale einer entzündlichen Alteration, ebenso sind die Gefäßwände ohne Veränderungen. Die Abszeßwand und das Lebergewebe in der nächsten Umgebung der Abszesse wurde gesondert nicht untersucht. Nieren o. B.

Gehören schon Leberabszesse im Verlaufe oder im Anschluß an einen Typhus zu großen Seltenheiten, so sind solche, in denen nur Typhusbazillen gefunden werden, direkt Raritäten.

Venema und Grünberg fanden im Eiter eines Leberabszesses (Operation) bei einem Typhuskranken Typhusbazillen in Reinkultur. Der Pat. gesundete. Swain berichtet über einen Fall, wo im Leberabszeß Typhusbazillen und Staphylokokken gefunden wurden. Interessant ist die Mitteilung von Sennert: Ein 6 Jahre alter Pat. zog sich bei einem Sturz eine Zertrümmerung des Lebergewebes und daselbst ein Hämatom zu. Ca. 5 Wochen danach machte der Knabe einen ambulanten Typhus durch; nach 4 Wochen wurde ein Leberabszeß, der an der Stelle des Hämatoms entstanden war, inzidiert, und aus dem Eiter Typhusbazillen in Reinkultur gezüchtet. Lannois und Lyonet fanden neben Typhusbazillen (?) in einem Leberabszeß nicht näher identifizierte Stäbchen und Kokken (zit. nach Venema und Grünberg), ebenso Perthes, der neben Typhusbazillen Streptokokken aus dem Eiter züchtete. Sisto berichtet über einen Fall von Cholecystitis bei Typhus, der eine Entzündung der Gallengänge folgte mit Bildung multipler Abszesse in der Leber, aus denen Typhusbazillen gezüchtet wurden; ob in Reinkultur, wird vom Autor nicht ausdrücklich gesagt. Ein weiterer Fall ist der von Lengemann beschriebene, der gleichfalls nach Typhus einen Leberabszeß mit Typhusbazillen als alleinige Erreger fand.

Port beschreibt einen Fall von Leberabszessen bei Typhus, in denen nur Coli-Bazillen gefunden wurden.

Also nur im Falle Venema und Grünberg, Sennert, Lengemann und vielleicht im Falle Sisto sind Typhusbazillen als alleinige Erreger gefunden worden.

In einem sehr sorgfältigen kritischen Sammelreferat hat Melchior alle bis jetzt beschriebenen Fälle von Leberabszessen im Verlaufe und Gefolge eines Typhus gesammelt und einer Besprechung unterzogen. Wir werden auf diese Arbeit noch mehrfach zurückkommen. In den 25 Fällen von solitären, im Anschluß an Typhus entstandenen Leberabszessen, die Melchior in der Literatur auffinden konnte, waren, außer in den von uns erwähnten Fällen von Venema und Grünberg, Sennert, Lengemann, nur noch in 1 Falle von Remlinger Typhusbazillen in Reinkultur vorhandeln. Was den von Hühn und Joanovic beschriebenen Fall anbelangt (Vereiterung eines multilokulären Echinococcus durch Typhusbazillen nach abgelaufenem Bauchtyphus) und den von Cecca (multiple Leberabszesse, hervorgerufen durch Typhusbazillen, in 1 Monat nach Ablauf des Typhus entstanden), so scheint es mir nicht ganz sicher zu sein, ob tatsächlich in beiden Fällen Typhusbazillen in Reinkultur vorhanden waren; die Angaben in den Referaten sind unsicher. Von 25 Leberabszessen waren 13 bakteriologisch nicht untersucht; in den übrigen ergaben die bakteriologischen Untersuchungen folgende Resultate: Fall Berndt: Protozoen und Typhusbazillen (?), Fall Maydl: Typhusbazillen und Staphylokokken, Fall Wendel: Eiter steril, Fall Guinard: Typhusbazillen und Streptokokken. Die Fälle von Swain und Perthes sind von uns schon angegeben, den Fall Sisto führt Melchior in seinen 25 Abszessen nicht an, da es sich nicht um einen solitären Abszeß, sondern um multiple cholangitische handelt.

Wie selten überhaupt Leberabszesse im Anschluß an einen Typhus beobachtet worden sind, zeigen folgende kurze statistische Notizen:

Vierhuff fand bei einem Material von 1186 Typhusfällen im I. Stadtkrankenhause zu Riga 4mal Leberabszesse, davon 3 mit letalem Ausgange. Die Leberabszesse bildeten sich 4, 8 resp. 12 Wochen nach Beginn der Erkrankung aus. Meyer konnte auf Grund von 47 861 Krankengeschichten feststellen, daß metastatische Eiterungen in den inneren Organen im Verlaufe eines Typhus sehr selten sind; so waren im ganzen nur 6 Leberabszesse erwähnt, 3 mit Ausgang in Tod. Jalowitcz fand bei der Durchsicht von 2000 Typhuskrankengeschichten nur 1 Leberabszeß, Hölscher unter 2000 Sektionsprotokollen von Typhusleichen 12mal Leberabszesse. Ebenso fand Horton-Smith unter seinem Krankenmaterial 2mal Leberabszesse (= 0,58 Proz.) (Sektionsmaterial); nach Piorkowsky fanden sich unter 231 Sektionen, welche einem Krankenmaterial von 1229 entsprachen, 2mal Leberabszesse, Berg fand bei einem Krankenmaterial von 1662 Fällen mit einer Mortalität von 243 mit 228 Sektionen keinmal einen Leberabszeß verzeichnet. Unter 2463 Sektionen im Charité-Krankenhaus zu Berlin fanden sich im ganzen 36 Fälle von Leberabszessen, darunter nur 2 typhöse (mit Thromben der Pfortader) (Bückling, zit. nach Melchior). Curschmann hat an seinem Material nur 4 Fälle von Leberabszessen beobachtet.

Was nun die Entstehung der Abszesse anbelangt, so geben Curschmann und Romberg folgende Möglichkeiten an: sie können entstehen 1) als Teilerscheinung einer den Typhus komplizierenden, allgemeinen Sepsis; 2) durch septische Pfortaderthromben (Pylephlebitis) im Anschluß an eiterige Darm-, besonders Blinddarmaffektionen; 3) infolge entzündlicher und ulzeröser Prozesse der großen Gallenwege und der Gallenblase, „unter denen bei zukünftigen Untersuchungen die auf den Typhuserreger zurückzuführenden sicher eine große Rolle spielen werden“ (Curschmann, S. 201).

Diesen 3 Entstehungsmöglichkeiten fügen Venema und Grünberg ihrerseits, gestützt auf den schon zitierten Fall von Sennert, die durch ein Trauma bedingte hinzu. Melchior weist darauf hin, daß bereits Langenbuch auf Fälle aufmerksam gemacht hat, die sich in diese von Romberg aufgestellten Kategorien nicht einreihen lassen. Melchior selbst macht darauf aufmerksam, daß die zur Gruppe 1—3 gehörenden Fälle in der Regel multiple Abszedierungen aufweisen, im Gegensatz zu einer 4. Gruppe, die Melchior die solitären nennt, und die insofern eine ätiologische Sonderstellung einnehmen, als in ihnen gerade am häufigsten Typhusbazillen gefunden werden. Die durch ein Trauma bedingten Leberabszesse würden dann eine Unterabteilung dieser Gruppe bilden. Im übrigen läßt sich Melchior, wie er selbst zugibt, bei dieser Einteilung von praktischen Gesichtspunkten leiten, da die solitären Abszesse ein Gegenstand für aussichtsreiche chirurgische Behandlung darstellen.

Nun muß aber Melchior selbst zugeben, daß die zur 4. Gruppe gehörigen Abszesse nicht immer solitäre sind, sondern daß sich nicht selten in der Nähe eines größeren einige, wenn auch stets wenige, kleine Abszesse vorfinden. Von den 25 Fällen, die Melchior anführt, zeigt der von Cecca multiple Abszesse, und müßte daher eigentlich ausscheiden; auch im Falle von Gerhard sind 4 Abszesse (1 großer, 2 kleine rechts, 1 kleiner links), in einem Fall von Gervais 1 großer, 3-kammeriger Abszeß vorhanden;

den Fall von Hühn und Joanovic wollen wir überhaupt nicht als Leberabszeß ansehen, da es sich hier um die sekundäre Vereiterung eines multilokulären Leber-Echinococcus handelt.

Aber ganz abgesehen von diesen Unstimmigkeiten, erscheint es uns nicht richtig, eine Einteilung vorzunehmen, die lediglich ein Moment, nämlich die Größe und Zahl der Abszesse berücksichtigt. Zugegeben werden kann nur, daß bei gewissen Entstehungsursachen in der Tat sich in der überwiegenden Zahl der Fälle multiple Abszesse ausbilden, so dort, wo die Leberabszesse im Anschluß an Entzündungen der Gallengänge, in erster Linie bei Cholelithiasis, entstehen, aber auch beim Eindringen der Krankheitserreger auf dem Wege der Blutbahn (sekundäre Leberabszesse), sei es durch die Verzweigungen der Art. hepatica, oder durch die Pfortader, oder durch die Wurzeln der Vena hepatica, können ebenso multiple wie solitäre Abszesse entstehen. Wir finden in unserem Sektionsmaterial Beispiele für alle Arten von Leberabszessen, ohne daß sich das Ueberwiegen solitärer oder multipler Abszesse bei dieser oder jener Entstehungsursache gezeigt hätte. Nur bei den sogenannten primären Leberabszessen, die durch Uebergreifen von Geschwürsbildungen angrenzender Organe (Magen etc.) sowie der Gallenblase oder der großen Gallenwege, oder auch durch traumatische Einflüsse zustande kommen, ist die Bildung solitärer Abszesse die häufigste Erscheinung. Sehen wir uns nun die von Melchior angeführten 25 Leberabszesse auf ihre Entstehungsursache an, so können sie ganz verschiedenen Ursprunges sein, aber da die Angaben sehr mangelhaft sind, läßt sich etwas Bestimmtes nicht feststellen. Nicht unwahrscheinlich erscheint es mir, daß sie zu einem großen Teil auf Ulzerationen resp. umschriebene, entzündliche Prozesse in den Gallenwegen zurückzuführen sind und deshalb auch in der Mehrzahl solitär sind.

Eine besondere Gruppierung dieser Abszesse wäre dann nicht am Platz, sondern sie würden in der Gruppe 3 der Romberg-Curschmannschen Einteilung rangieren. 3 Fälle sind bisher bekannt, die auf ulzeröse Prozesse der Gallengänge, resp. Gallenblase zurückgeführt werden können: 1) Fall Klebs, 2) Fall Curschmann (ein mit der Gallenblase kommunizierender, taubeneigroßer Abszeß, keine bakteriologische Untersuchung), 3) Fall Sisto (eiterige Cholangitis mit multiplen, cholangitischen Leberabszessen; Typhusbazillen in Reinkultur?).

Melchior zählt aber alle 3 Fälle unter seinen 25 Leberabszessen nicht mit; seiner Meinung nach sind es keine echten typhösen Leberabszesse. Dieser Meinung sind wir keineswegs; sie können gewiß als typhöse, d. h. im direkten ätiologischen Zusammenhang mit dem Typhus aufgefaßt werden. Zugeben wollen wir nur, daß wir die Entstehung der Leberabszesse nicht immer auf derartige schwere Veränderungen zurückführen wollen, wie im Fall Sisto und Curschmann, sondern mehr an die sekundäre Vereiterung kleiner Nekrosen in der Wand der Gallengänge, wie sie bei Typhus zuweilen beobachtet worden sind, denken. Auch die Entstehung unseres Leberabszesses glauben wir auf derartige Verhältnisse zurückführen zu können.

Sehen wir nun zu, wie häufig Leberabszesse bei Typhus durch andere Ursachen bedingt sein können, wobei wir uns an die Einteilung von Romberg und Curschmann halten. Als Teilerscheinung einer allgemeinen Sepsis (Mischinfektion) hat Curschmann 1 Fall gesehen (im Anschluß an jauchigen Decubitus) und erwähnt noch 2 weitere Fälle von Louis (bei eiteriger Parotitis) und Chwostik (Laryngitis). Melchior

führt noch 3 weitere Fälle an (Freundlich, Poort und Dunin), die sämtlich im Anschluß an primäre Eiterungen an den Fingern entstanden waren. Nur im Falle Dunin war eine bakteriologische Untersuchung vorgenommen und Staphylokokken nachgewiesen worden. Es ist nun ganz unwahrscheinlich, daß derartig entstandene Abszesse je durch Typhusbazillen hervorgerufen werden, trotz der bei Typhus stets vorhandenen Bakteriämie, resp. Septikämie; wenn in derartigen Abszessen Typhusbazillen angetroffen werden sollten, so wird es sich um einen zufälligen Befund handeln, dem, da ja Typhusbazillen bei Typhus stets in der Leber vorhanden sind, jegliche ätiologische Bedeutung für die Entstehung der Abszesse abzusprechen ist. Ich bin daher ganz einverstanden mit Melchior, diese Abszesse nicht als echte typhöse aufzufassen.

Die Entstehung von Leberabszessen bei Typhus durch septische Pfortaderthrombosen ist häufig beobachtet worden. Das Vorhandensein eiteriger und ulzeröser Prozesse im Wurzelgebiet der Pfortader läßt diese Entstehungsursache der Leberabszesse leicht erklärlich erscheinen. Von Curschmann wird dabei hauptsächlich auf die Rolle der Perityphlitis typhosa hingewiesen. Bei derartig entstandenen Abszessen wäre es ja nicht ausgeschlossen, daß Typhusbazillen als die Eitererreger in Betracht kommen, jedoch sind sie in keinem Falle gefunden worden, sondern stets nur die banalen Eitererreger.

Wenn wir uns nun der Frage zuwenden, wie die von uns beobachteten Leberabszesse entstanden sind, so können wir die beiden letzten Entstehungsursachen, als für uns nicht in Betracht kommend, von vornherein streichen; septisch-pyämische und zu Metastasen führende Prozesse lagen nicht vor, auch von einem Trauma wußten die behandelnden Aerzte nichts, so daß nur die Annahme übrig bleibt (falls wir uns strikt an die Curschmann-Rombergsche Einteilung halten), daß die Abszesse durch typhöse Ulzerationen der Gallengänge entstanden sind. Und wir wollen nun sehen, ob diese Annahme zutrifft. Die Gallenblasenwand ist in unserem Falle nicht entzündet, wie die mikroskopische Untersuchung das auch bestätigt.

Damit ist aber noch keineswegs ausgeschlossen, daß sich in größeren oder kleineren Gallengängen hier und da entzündliche Prozesse ausbilden können, die, falls die an diesen Stellen angesiedelten Bakterien eitererregende Eigenschaften haben, zu Gallengangswandabszessen führen können; auch durch die Blutgefäße der Schleimhaut wäre das Eindringen der Bazillen in die Tiefe möglich. Das ganze Aussehen und die Lage der Abszesse, der exquisit gallig gefärbte Inhalt spricht für einen engen Zusammenhang der Abszesse mit den Gallengängen. Wir müssen für unseren Fall annehmen, daß die Abszesse durch entzündliche Prozesse in den Gallengängen entstanden sind, die sich aus kleinen Wandnekrosen entwickelt haben, und glauben auch, daß, worauf schon Curschmann hinweist, den Abszessen, die nur durch Typhusbazillen hervorgerufen sind, in der Regel eine derartige Entstehungsursache zugrunde liegt. Venema und Grünberg glauben, die von ihnen beobachteten Abszesse auf eine Phlebitis zurückführen zu können. Der exakte pathologisch-anatomische Beweis fehlt aber, da der Fall in Heilung überging. Wenn wir auch der Meinung sind, daß durch Typhusbazillen hervorgerufene Leberabszesse in der Regel auf umschriebene entzündliche Prozesse in den Gallenwegen zurückzuführen sind, wollen wir die Möglichkeit nicht leugnen, daß auch

auf anderem Wege derartige Abszesse entstehen können. Was aber nach den vorliegenden Literaturangaben sicher erscheint und worauf ja auch Melchior aufmerksam macht, ist, daß derartige Abszesse nur ganz ausnahmsweise in größerer Zahl auftreten und ähnlich, wie die idiopathischen, häufig solitär sind.

Wenden wir uns nun der Frage zu, unter welcher Voraussetzung Typhusbazillen zu Eitererregern werden können. Es erscheint gewiß auffallend, daß Leberabszesse, durch Typhusbazillen hervorgerufen, so selten sind; wissen wir doch, daß bei einem Typhus nicht nur die Gallenblase und Gallengänge Typhusbazillen in großen Mengen beherbergen, sondern auch das ganze Leberparenchym von ihnen durchsetzt ist, und daß ferner die Bedingungen zur Abszeßbildung auch durchaus günstige sind, als sich ja stets kleine Nekrosen im Leberparenchym vorfinden, die gewissermaßen einen locus minoris resistentiae darstellen.

Wenn wir uns die Literatur über Typhusbazillen als Eitererreger ansehen, so fällt vor allen Dingen auf, daß die eiterigen Prozesse, die nur durch Typhusbazillen hervorgerufen worden sind, außerordentlich selten im Verlaufe des akuten Stadiums beobachtet worden sind, sondern überwiegend in der Rekonvaleszenz, resp. lange Zeit nach der stattgehabten Erkrankung.

Ich führe hier nur eine kleine Auslese aus der Literatur an:

Spillmann und Orticoni fanden bei einem 46-jährigen Manne, der vor 10 Jahren Typhus durchgemacht hatte, in einem Psoasabszeß Typhusbazillen in Reinkultur; der Abszeß war von einer Ostitis des Schambeins ausgegangen. Melchior fand in einem Strumaabszeß Typhusbazillen in Reinkultur, der Patient hatte vor 8 Jahren Typhus durchgemacht. Nahezu sämtliche Leberabszesse, in denen Typhusbazillen allein oder mit anderen Bakterien gefunden wurden, entwickelten sich in der Rekonvaleszenz; ein Milzabszeß den Stuckey beobachtete und in dem Typhusbazillen nachgewiesen wurden, entwickelte sich gleichfalls in der Rekonvaleszenz. Levy sah eine durch Trauma entstandene Perinealeiterung bei einem Bazillenträger entstehen, der seit 7 Jahren mit dem Urin Typhusbazillen ausschied: im Eiter wurden Typhusbazillen in Reinkultur gefunden. Maldague beobachtete 6 Wochen nach überstandenem Typhus Vereiterung einer Ovarialcyste; im Eiter wurden Typhusbazillen gefunden. Ueber eiterige Adnexerkrankungen mit positivem Typhusbazillenbefund berichten auch Dismoser, Zantschenko und J. Koch; in einem dieser Fälle lag die Typhusinfektion 12 Jahre voraus. B. Fischer sah einen Milzabszeß mit Uebergreifen auf die Leber bei abgeheiltem Typhus. Melchior hat wiederholt darauf hingewiesen, daß für Typhusabszesse ihr Auftreten in der Rekonvaleszenz, resp. nach Ablauf der Phase der Allgemeinerkrankung charakteristisch ist; Bennecke beobachtete in der Rekonvaleszenz bei einem Typhus das Auftreten von Furunkeln, in denen Typhusbazillen in Reinkultur nachgewiesen wurden; bekannt sind ferner die posttyphösen Knochenerkrankungen, die zu einem großen Teile nur durch Typhusbazillen hervorgerufen werden; so züchteten Tubby und Hicks bei einem 25-jährigen Manne, der 13 Jahre zuvor einen Typhus durchgemacht hatte, aus einem osteitischen Abszeß Typhusbazillen. Kaspar beobachtete bei einem Pat. 3 Jahre nach überstandenem Typhus eine Periostitis des rechten Oberschenkels, nach weiteren $2^1/_2$ Jahren eine Periostitis der linken Tibia; es wurden Typhusbazillen gezüchtet; 11 Fälle von posttyphöser Periostitis hat Braza beschrieben.

Seltener ist die posttyphöse Spondylitis, auf die zuerst Quincke aufmerksam gemacht hat, und die E. Fraenkel veranlaßte, die Wirbelknochen der Typhusleichen systematisch zu untersuchen, was zu den bekannten Resultaten führte, daß Typhusbazillen bis in die 6. Woche hinein im Knochenmark, insbesondere im Wirbelmark, nahezu stets anzutreffen sind. Aber auch die Spondylitis typhosa ist eine Erkrankung der Rekonvaleszenz, wie es unter anderen auch O. Stender an 2 Fällen zeigen konnte, ebenso die Osteomyelitis typhosa der Röhrenknochen, die sich übrigens nach Paul Klemm von der vulgären Staphylokokken-Osteomyelitis deutlich unterscheidet. Th. Nägeli beobachtete eine Osteomyelitis des Femurs mit positivem Bakterienbefund, die $1^1/_2$ Jahre nach überstandenem Typhus aufgetreten war. Nach einer großen Statistik von Keen fanden sich unter 216 Fällen von Osteomyelitis nach

Typhus 40mal die Rippen, 91mal die Fibula befallen; andere Autoren geben an, daß vor allem die langen Röhrenknochen, wie Femur und Tibia, bevorzugt werden. Zu den eigenartigen Erscheinungen dieser Typhusosteomyelitiden gehören die lange Latenzzeit (bis zu 7 Jahren) und der meist subakute Verlauf. Wenn auch nicht bei allen Beobachtungen bakteriologische Untersuchungen angestellt worden sind, so wird der Zusammenhang dieser Erkrankungen mit dem vorhergehenden Typhus und eine Typhusbazilleninfektion wohl von keinem geleugnet.

Stellen wir diesen posttyphösen, eiterig-entzündlichen Prozessen, die durch Typhusbazillen bedingt sind, die entgegen, die in der Fieberperiode des Typhus durch Typhusbazillen entstanden sind, so ist ihre Zahl außerordentlich gering, und ich finde nur ganz vereinzelte Mitteilungen; so fand Heß im Eiter einer Parulis am 19. Erkrankungstage Typhusbazillen in Reinkultur. Wir selbst fanden bei der Sektion eines 42-jährigen, an Typhus verstorbenen Mannes in multiplen, kleinen Nierenrindenabszessen Typhusbazillen in Reinkultur.

Was veranlaßt nun den Typhusbazillus, aus einem Septikämieerreger zu einem Eitererreger zu werden? Und mit dem Versuch einer Beantwortung dieser Frage kommen wir zum immunologischen Teil unserer Arbeit.

Von vielen Autoren wird die Möglichkeit, daß Typhusbazillen zu Eitererregern werden, überhaupt geleugnet. Auch v. Baumgarten verhält sich zu dieser Annahme skeptisch, und seiner Meinung nach dringen die Typhusbazillen aus dem Blute in die sekundären, pyogenen Erkrankungsherde ein, und dasselbe ist auch bei den posttyphösen Abszessen der Fall. Den Mitteilungen über das Vorhandensein von Typhusbazillen in Abszessen in Reinkultur fehlt, wie v. Baumgarten richtig bemerkt, die sichere Beweiskraft. Denn es erscheint durchaus möglich, daß bei ausschließlicher Züchtung der Eitererreger auf künstlichen Nährböden wohl die Typhusbazillen als wenig empfindliche aufgehen, zartere Keime aber, wie Streptokokken, Pneumokokken usw., sich auf diese Art dem Nachweis entziehen. Deswegen ist die gründliche mikroskopische Untersuchung der Abszeßwand für die Beurteilung der vorliegenden Frage von viel größerer Bedeutung. In unserem Falle haben wir den Abszeßeiter untersucht, was wir bei Eiteruntersuchungen stets tun, um uns über die Bakterienflora im groben zu orientieren.

Wir fanden nun in gefärbten Eiterausstrichen ausschließlich gleichartige Stäbchen, konnten in verschiedenen Nährböden nur Bazillen züchten, die kulturell, morphologisch und serologisch sich einwandfrei als Typhusbazillen erwiesen, wenn auch der nach v. Baumgarten ausschlaggebende Pfeiffersche Versuch nicht gemacht wurde. Wir können an der Tatsache, daß in unseren Leberabszessen nur Typhusbazillen gefunden worden sind, nicht zweifeln, müssen aber v. Baumgarten durchaus zugeben, daß nicht in allen Mitteilungen von Typhusbazillen als Eitererreger diese Tatsache in der wünschenswerten Exaktheit und der nötigen Beweiskraft dargelegt ist. Deswegen ist die Forderung v. Baumgartens, stets eine gründliche Untersuchung der Abszeßwand (resp. des Eiters) vorzunehmen, durchaus berechtigt. Daß aber Typhusbazillen doch als alleinige Eitererreger in Betracht kommen, kann an der Hand vieler exakt bewiesener Fälle nicht mehr bezweifelt werden.

Schottmüller ist der Ansicht, daß, entgegen der Auffassung mancher Autoren, es nicht zweifelhaft sein kann, daß unter gewissen Umständen Typhusbazillen Eiterungen erzeugen können. Welche Bedingungen hierzu erfüllt sein müssen, kann nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden; er neigt der Ansicht zu, daß in einem Teil der Fälle die Bedingungen gegeben sind, wenn sich Typhusbazillen in toten

Nährböden ansiedeln können. Diese Möglichkeit ist durch Infarktbildung in gewissen Organen, z. B. Milz oder Lunge, geschaffen. Schottmüller führt als Beispiel eine Vereiterung eines Lungeninfarkts durch Typhusbazillen an. Die Vereiterung trat (NB!) am 10. Tage nach der Entfieberung auf. Wir können uns dieser Ansicht Schottmüllers nur mit Vorbehalt anschließen. Zugegeben werden kann, daß in der Tat jegliche Gewebsschädigung eine Vereiterung derselben durch Typhusbazillen begünstigt, und derarfige Eiterungen würden denen entsprechen, die durch ein Trauma bedingt sind (Sennerts Fall von Leberabszeß). Warum vereitern aber Infarkte oder Nekrosen nicht schon während der fieberhaften Periode? An Nekrosen ist der typhöse Organismus wahrlich nicht arm. Denken wir doch nur an die miliaren Nekrosen in der Leber, im Knochenmark, an die Nekrosen in den mächtig intumeszierten Mesenteriallymphdrüsen. Wie selten hingegen sind Leberabszesse, trotzdem in der Leber sich auch in den späteren Stadien des Typhus, nach den vielfach bestätigten Untersuchungen Gaffkys, stets Typhusbazillen vorfinden, ebenso wie im Knochenmark (E. Fraenkel) und in den Lymphdrüsen. Wohl haben wir einigemal in Mesenteriallymphdrüsen (Coecum) Abszesse gefunden (die das eine Mal durch Perforation in die Bauchhöhle sogar zu einer Peritonitis geführt hatten) und konnten auch in diesen Abszessen Typhusbazillen nachweisen, aber nur inmitten einer Unmenge von Coli-Kolonien, so daß wir durchaus den Eindruck hatten, nicht die Typhusbazillen haben die Abszesse erzeugt, sondern die Coli-Bazillen, und die Gegenwart der Typhusbazillen erklärt sich zwanglos durch das stete Vorhandensein von Typhusbazillen in den Lymphdrüsen bei einer Typhusinfektion. Es ist unseres Erachtens durchaus angängig, die relativen Zahlenverhältnisse der bei Mischinfektionen vorhandenen Keime bei der Beurteilung dessen, welche Bakterien für die Eiterung in erster Linie anzuschuldigen sind, in Betracht zu ziehen. Da die Coli-Keime an Zahl in derartigen Lymphdrüsenabszessen den Typhusbazillen bei weitem überlegen sind, werden diese es sein, die die Eiterung hervorgerufen haben, und auch der mögliche Hinweis darauf, daß die Wachstumsintensität der Coli-Keime die Verminderung der Typhusbazillen bedingt (Nißles antagonistischer Index der Coli-Keime) und sie die primären Eitererreger zurückdrängen, ist nicht stichhaltig, denn auch in den kleinsten derartigen Abszessen fanden wir stets Coli-Keime, zuweilen sogar ohne Begleitung von Typhusbazillen. Aber nicht nur die kleinen Gewebsnekrosen vereitern im Verlaufe eines Typhus nicht durch Typhusbazillen, auch größere Gewebsschädigungen bleiben von ihnen unbehelligt. So sahen wir bei einem Typhusfall (Sekt. im 25. Feldlazarett 1915) Tod im akuten Stadium, in der Niere totale Nekrose der Rindensubstanz, hervorgerufen durch Thrombose zahlreicher Aeste der Arteria renalis, ohne daß sich eine eiterige Einschmelzung der nekrotischen Partien bemerkbar gemacht hätte. In einem anderen Falle sahen wir eine ischämische Nekrose (Encephalomalacie) durch Thrombose des zuführenden Gefäßes in der rechten Hirnhälfte (S. 291/16), und auch hier hatte sich (Pat. starb in der 4. Krankheitswoche) keine Abszedierung eingestellt. Daß aber wiederum nur in der Rekonvaleszenz Thrombosen erweichen können, hat Bennecke gezeigt: am 2. Tage der 4. Woche bildete sich bei einem Pat. eine frische Thrombose der linken Vena saphena magna aus. Blut steril. Am 8. Tage nach der Entfieberung machten sich Anzeichen bemerkbar, die für eine infektiöse Erweichung

des Thrombus sprachen. Operation, Heilung. In den thrombotischen Massen Typhusbazillen in Reinkultur. Also auch hier entwickelten sich im toten Material des Thrombus die Typhusbazillen erst in der Rekonvaleszenz mit pyogenen Eigenschaften. Wir sehen also, daß die Schottmüllersche Auffassung dahin zu korrigieren ist, daß Typhusbazillen pyogene Eigenschaften wohl in toten Nährböden entfalten können, jedoch nur nach Ablauf der Fieberperiode. Auch bei den bakteriologischen Untersuchungen von Eiter, den wir aus der Typhusabteilung erhielten, und der verschiedenen, bei Typhuspatienten entstandenen eiterigen Prozessen entnommen war (mehrere Fälle von Parotitis, Otitis media, Hautabszessen usw.), fanden wir nie Typhusbazillen, sondern Staphylokokken, Tetragenus, Pneumokokken usw. Auch an unserem Sektionsmaterial bestätigten sich diese Befunde: in einem Hirnabszeß (S. 63/17, Tod in der 4. Woche) waren keine Typhusbazillen vorhanden; in 2 Fällen von Lungenabszessen fanden wir in einem Fall (S. 174/17, 5. Woche) keine Typhusbazillen, im anderen Fall (S. 244/16, Tod am 12. Tage) neben vereinzelten Typhusbazillen sehr viel Coli- und Pyocyaneus-Keime und in Ausstrichen auch Pneumokokken. Aber auch im späteren Verlauf des Typhus, beim Exitus in der 8. Woche, fanden wir in Hautabszessen (S. 186/17) und in Nierenabszessen (S. 158/17) keine Typhusbazillen; im letzteren Falle nur Coli-Keime. Eine Ausnahme bildet nur der schon oben erwähnte Fall von Nierenabszessen.

Nach Vorlegung dieses Tatsachenmaterials gehen wir zu weiteren Besprechungen über.

Eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale beim Typhus ist die Leukopenie, die, im Gegensatz zu den meisten anderen Infektionskrankheiten, stets einen Typhus charakterisiert. Ueber das Wesen dieser Leukopenie, wie auch der, die andnren Infektionskrankheiten begleitenden Leukozytose, sind die Ansichten noch keineswegs geklärt. Ein Teil der Autoren nimmt chemotaktische Einflüsse an, die von den Infektionserregern und ihren Stoffwechselprodukten in positivem oder negativem Sinne ausgehen. Buchner und Römer glauben sogar, daß Bakterienproteine einen formativen Reiz auf die Leukozyten in der Blutbahn ausüben. Nachdem Bail seine, von Kruse als Aggressine benannten Stoffe entdeckt hatte, wurde diesen Stoffen eine besondere Bedeutung bei dem Zustandekommen oder Nichtzustandekommen einer Leukozytose zugeschrieben. Schon längst ist bekannt, daß Schwere der Infektion und Leukozytenansammlung in einer gesetzmäßigen Beziehung stehen. Werden Meerschweinchen in die Bauchhöhle Typhusbazillen injiziert, so entsteht ein eiteriges Exsudat, bei Verwendung aber sehr großer Mengen ein seröses Exsudat. Bei Streptokokkeninfektionen ist die Prognose um so ungünstiger, je geringer die Eiterbildung ist. Aus der menschlichen Pathologie wissen wir, daß die Prognose einer Sepsis mit Leukopenie stets ernst ist. Das Ausbleiben einer leukozytären Reaktion kann so erklärt werden, daß Bakterien höchster Virulenz keine chemotaktischen phagozytären oder sekretorischen Reize auf die Leukozyten ausüben, oder aber, wie Bail annimmt, Stoffe (Aggressine) produzieren, die die Leukozyten lähmen. Nach Bail ist die Virulenz gleich Aggressivität, d. h. der Fähigkeit, die Schutzmittel, die der befallene Organismus zur Aufrechterhaltung seiner Lebensundurchdringlichkeit aufweist, zu überwinden. U. Friedemann kommt jedoch zu anderen Schlüssen; seiner Meinung nach liegt nicht

in der Aggressivität die Ursache der Infektiosität der Keime höchster Virulenz, sondern in der Passivität, d. h. in der Unfähigkeit, die Leukozyten zu reizen, mit anderen Worten: die virulenten Keime erzeugen keine Leukozytose, weil sie die Leukozyten gar nicht anlocken, nicht weil sie dieselben durch einen zu starken Reiz fernhalten, also nicht negative Chemotaxis, sondern fehlende positive Chemotaxis. U. Friedemann weist auf die Untersuchungen von Löber hin, nach dem dieselbe Substanz, die in schwacher Konzentration die Leukozyten anlockt, sie in stärkerer abstößt. Ebenso erzeugen Typhusbazillen in kleinen Mengen ein eiteriges, in größeren hingegen ein leukozytenarmes Exsudat („und deshalb ist auch sehr wahrscheinlich, daß bei den Halbparasiten die Endotoxine eine aggressive Bedeutung im Sinne Bails besitzen", U. Friedemann). Die Passivität gegenüber Leukozyten ist es, welche den Parasiten in den meisten Fällen ihre Infektiosität verleiht. Die Passivität kann darauf zurückgeführt werden, daß die virulenten Keime die positiv chemotaktischen Reizstoffe gar nicht besitzen, oder aber, was wahrscheinlicher ist, daß diese wohl in jedem Bakterienleibe vorhanden sind, von den virulenten Bakterien viel schwerer abgegeben werden, als von den avirulenten. Dieses Verhalten der virulenten Keime wird auf ihre Serumresistenz zurückgeführt, die darin besteht, daß die virulenten Keime in den Gewebssäften schwerer löslich sind, als die avirulenten.

Durch Immunsera können Ganzparasiten ihrer aggressiven Fähigkeit entkleidet werden, d. h. sie können leukozytäre Reaktionen auslösen; Bail und seine Schüler fassen daher diese Immunsera als antiaggressive Sera auf, welche die Aggressine paralysieren. Nach Friedemann aber sind es stimulative Sera, d. h. ihre Wirkung besteht darin, daß sie die völlig passiven Bakterien in reizende Körper verwandeln, indem sie ihnen durch eine nicht zum Bakterientode führende Lösung Leukozytenreizstoffe entziehen. Der Hühnercholerabazillus (ein Ganzparasit) vollzieht beim Kaninchen und normalen Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion eine schrankenlose Vermehrung, ohne daß überhaupt Leukozyten auftreten; wird dagegen ein Tier mit Immunserum behandelt, so sammelt sich am Ort der Infektion, nach Weil, ein dickes eiteriges Exsudat an, in dem die Bakterien zugrunde gehen.

Wir wollen hier auf eine Kritik der sehr anregenden Friedemannschen Theorien nicht eingehen, von denen wir den Eindruck haben, daß sie auf Ganzparasiten vollkommen anwendbar sind, daß aber nicht alle Vorgänge der durch Halbparasiten hervorgerufenen Krankheitsveränderungen restlos durch sie erklärt werden können. Beim Typhus müssen wir annehmen, daß die Endotoxine im Sinne Bails aggressive Wirkungen ausüben. Bei einer Infektion durch Typhusbazillen setzt das Ende der Inkubation dort ein, wo die durch Bakteriolyse frei werdenden Endotoxine die Dosis efficax erreicht haben. Die Immunstoffe, die hier die Auflösung der Bakterien bewirken, haben jedenfalls keinen stimulativen Charakter, es sei denn, daß man die allgemeine Reaktion des lymphatischen Apparates als Ausdruck einer leukozytären Reaktion im weitesten Sinne des Wortes aufzufassen gewillt ist. Nach Wolff-Eisner ist der Typhus eine reine Endotoxinerkrankung, und gerade der hohe bakterizide Titer eines Serums kann lebensgefährlich werden, weil er durch beschleunigtes Zerstören von Bakterien das Freiwerden großer Mengen Endotoxine verursacht. Diese Endotoxine haben, wie gesagt, typische aggressive Eigenschaften, erzeugen nie eine leukozytäre

Reaktion, der Typhusbazillus ist also, wenn er eine spezifische Infektion verursacht, stets ein Keim von höchster Virulenz. Alle diese Tatsachen decken sich nicht mit der Ansicht Friedemanns, daß die virulenten Keime in den Geweben schwerer löslich sind, und auch der Begriff der Serumresistenz der Keime höchster Virulenz ist hier nicht anwendbar.

Wenn nun unter Umständen in der Rekonvaleszenz Typhusbazillen lokale leukozytäre Reaktionen auslösen, so muß dieser Vorgang als der Ausdruck einer biologischen Umstimmung beider in Betracht kommenden Faktoren angesehen werden, nämlich der Bakterien und des Organismus. Von den Typhusbazillen wissen wir, daß sie im Tierkörper eine große Neigung haben, serumfeste Stämme zu bilden, sie zeigen eine exquisite Serumresistenz, was aber nach Friedemann charakteristisch ist für virulente Keime, denn virulente Keime sind sowohl der direkten bakteriziden Alexinwirkung als auch der opsonischen Wirkung der Alexine sehr schwer zugänglich. Es erscheint gewiß ganz logisch, daß in einem infizierten Organismus die Bakterien nachbleiben, die gegen die Schutzstoffe, die der Organismus produziert, immun geworden sind. Sie sind aber beim Typhus keineswegs Keime höchster Virulenz, wie man nach der Friedemannschen Theorie annehmen müßte, sondern im Gegenteil avirulente Keime; es gehen hier also Serumresistenz und Virulenz bei Halbparasiten keineswegs Hand in Hand. Bei allen posttyphösen Erkrankungen, die durch Typhusbazillen bedingt sind, ist eine Endotoxinwirkung nicht bemerkbar, und das Fehlen der aggressiven Tätigkeit der Typhusbazillen zeigt sich in sinnfälligster Weise dort, wo Eiterungen entstehen. Diese avirulenten Keime sind, wie ich es auch mit Conradi[1]) annehme, im gewissen Sinne ihrer Spezifität entkleidet, was mit der Auffassung der Virulenz als dem quantitativen Ausdruck der Spezifität der Bakterien gut in Einklang zu bringen ist. Daß die Virulenz, d. h. der Grad des pathogenen Vermögens, gering ist, zeigt sich ferner auch darin, daß die posttyphösen Eiterungen, ähnlich wie chemische resp. aseptische Eiterungen, wenig Neigung zum Fortschreiten und zur Metastasenbildung haben, da die Progredienz und Ausbreitung der bakteriellen Eiterung von der Vermehrung der lebenden Mikroorganismen abhängig ist, während die posttyphösen Eiterungen, worauf Lubarsch aufmerksam macht, zu den bakteriellen Proteineiterungen zu rechnen sind, da sie sich erst an den Zerfall der Organismen anschließen und mit deren Vermehrung wenig zu tun haben.

Da aber der Zerfall der Bakterien auch frühzeitig bei der Typhuserkrankung eintritt, ohne daß Eiterungen entstehen, können diese nicht so eng an den Zerfall der Bakterien in ihrer ursprünglichen biologischen und chemisch-physikalischen Struktur geknüpft sein, und es wäre hier wohl möglich, daß die avirulenten Keime positiv chemotaktische Stoffe (Buchners chemotaktische Proteine) entweder leichter als die virulenten Keime abgeben, wie das Friedemann haben will, oder aber diese in den avirulenten Keimen erst gebildet werden, was als eine Anpassungserscheinung, die die Virulenzverminderung, häufig begleitet, aufgefaßt werden kann und ebenso zu bewerten ist wie die morphologischen Ver-

1) „Nachdem der Körper sich eine Immunität den Bazillen gegenüber erworben hat, sind diese genötigt, sich neuen Lebensbedingungen anzupassen, neue Eigenschaften zu erwerben. Gegen diese, insbesondere die Eitererregung, ist nun der Körper nicht mehr geschützt, und der Bazillus kann sich als Eitererreger entfalten, wenn vielleicht ein Trauma einen locus minoris resistentiae schafft. (Conradi, zit. nach Heß.)“

änderungen, die bei einzelnen Bakterien beim Wachstum im Tierkörper auftreten (Sauerbecks Bakterienimmunität durch strukturelle Anpassung). Was nun die Rolle der Schutzstoffe, die der Organismus produziert, bei der Entstehung der Eiterung anbetrifft, so könnte eine stimulative Wirkung ihrerseits, die die Bakterien in reizende Körper verwandelt, wohl angenommen werden, jedenfalls ist selbstverständlich, daß dem Organismus bei der Entstehung der posttyphösen Eiterungen eine um so größere Rolle beizumessen ist, je tiefer und nachhaltiger der Krankheitsprozeß zu einer biologischen Umstimmung im Sinne der Immunisierung geführt hat. In der Eiterung lediglich eine teleologische Einrichtung zwecks Abwehr zu sehen, ist hier nicht möglich; sie ist vielmehr die Folge einer allgemein erworbenen Immunität und braucht keineswegs der Ausdruck einer relativen Immunität zu sein, wie Melchior das annehmen will. Gerade die vollständige Immunisierung der Körper ist es ja, die den Typhusbazillen so ganz ihre Spezifität geraubt hat, daß sie Eigenschaften erwerben, die ihnen in ihrem virulenten Zustande vollkommen fremd sind.

Wenn man sich aber die Frage vorlegt, warum nicht häufiger durch die im Organismus verbliebenen Typhusbazillen Eiterungen erzeugt werden, so kann der Grund darin liegen, daß die Bazillen, dank ihrer Serumfestigkeit und einer verminderten Wachstumsintensität, selten in genügender Quantität untergehen, die nötig ist, damit diejenigen Mengen von Stoffen gebildet und freigemacht werden, welche zur Auslösung der entzündlich-eiterigen Reaktion notwendig sind. Das entspricht ganz ihrem saprophytischen Dasein, das sie im Wirtsorganismus führen. Irgendeine Umstimmung im gegenseitigen Verhältnis, etwa ein Trauma, kann aber zu Umständen führen, die stärkeres Wachstum, schnelleres Untergehen der Bazillen bewirken, Vorgänge, die Eiterungen im Gefolge haben können, wobei festzustehen scheint, daß Typhusbazillen auch in ihrer neuen Eigenschaft als Eitererreger von geringer Virulenz sind.

Nicht ausgeschlossen braucht es dabei zu sein, daß sich die verminderte Virulenz nur gegenüber einigen Organen geltend macht und daß die lokalen Schutzvorrichtungen dieser oder jener Organe, dank einer verschiedenen Organimmunität, die Erkrankungsmöglichkeiten verschieden gestalten lassen.

Die Tatsache, daß durch Typhusbazillen bedingte Eiterungen erst dann beobachtet werden können, wenn die akuten Krankheitserscheinungen abgeklungen sind, anders ausgedrückt, dann, wenn der neutrophilen Leukopenie annähernd normale Leukozytenwerte folgen zwingt uns, kurz noch einmal auf das Wesen dieser Leukopenie einzugehen. Von vielen Autoren, insbesondere von Nägeli, wird die Bedeutung chemotaktischer Einflüsse bei der Entstehung der Leukozytose resp. Leukopenie, wie wir sie oben geschildert haben, geleugnet und das Schwergewicht auf die Reaktionsfähigkeit und Funktionstüchtigkeit der blutbildenden Organe, in erster Linie des Knochenmarks, gelegt. Nägeli verlegt mithin die Wirkung bakterieller resp. chemischer Toxine von den im Blute kreisenden Blutelementen in den Mutterboden, in die Bildungsstätte der Leukozyten: Leukozytose und Leukopenie sind als der morphologische Ausdruck hochgradiger Aenderungen in der Knochenmarksfunktion anzusehen. Der Begriff der Chemotaxis kann, nach Nägeli, einen auch nur einigermaßen befriedigenden Aufschluß über die sehr komplizierten morphologischen Verhältnisse der Hypoleukozytose nicht geben, hingegen will Nägeli das Vorkommen einer negativen Chemotaxis im Gewebe nicht leugnen.

Auf folgende sehr interessante Beobachtungen muß bei der Beurteilung dieser Frage zurückgegriffen werden.

Bauer konnte bei einem Typhuskranken durch subkutane Injektion steriler Terpentinlösung während des fieberhaften Stadiums weder Leukozytose noch Abszesse erzeugen, während bei einem anderen Typhusfall erst 14 Tage nach der Injektion, nachdem bereits die Rekonvaleszenz eingesetzt hatte, plötzlich an der Injektionsstelle ein Abszeß auftrat. Kast und Gütig beobachteten bei Typhuskranken, trotz Hinzutretens verschiedener entzündlicher Affektionen, niemals Leukozytose; die Leukozytenzahl betrug stets unter 7000. Wohl aber fanden sie Leukozytosen bei Typhus bei Hinzutreten von Abszessen zwischen dem 41. 46. Krankheitstage, nachdem bereits Entfieberung eingetreten war, Erfahrungen, die sich mit denen von Limbeck, Halla, Rieder, Türk decken, während allerdings O. Jaksch, Grawitz bei Komplikationen des Typhus durch Pneumonien Leukozytose beobachteten. In einer Beobachtung Joachims verschwand die in einem Falle von Arsenwasserstoffvergiftung bestandene Eosinophilie während eines hinzutretenden Typhus, um erst in der Rekonvaleszenz wieder aufzutreten. Pauliček beobachtete in einem Falle von Leukopenie das Ausbleiben einer Verdauungsleukozytose, auch Leukozytotika blieben wirkungslos (C. Sternberg). Ebenso vermögen, nach Nägeli, Bauer, Jacob, Leukozytotika, wie Nukleinsäure, bei Typhus die Leukopenie nicht zu durchbrechen.

Diese Beobachtungen sind für uns von großem Interesse. Sie zeigen nämlich, daß nicht nur Typhusbazillen während der Fieberperiode keine leukozytären Reaktionen erzeugen können, sondern daß diese Erscheinung auch gleichermaßen bei einigen „Leukozytotika" beobachtet werden kann.

Wie ist nun diese Erscheinung zu erklären?

Fassen wir die Leukopenie, wie überhaupt das Fehlen jeder leukozytären Reaktion, als negative Chemotaxis auf, so ist nicht zu verstehen, warum nach Terpentinölinjektionen keine lokale oder allgemeine leukozytäre Reaktion eintritt, denn die negative Chemotaxis ist doch gewissermaßen spezifisch, bezieht sich lediglich auf die von den Typhusbazillen produzierten Stoffe; es sind also, da die Leukozyten ja keineswegs in ihrer Betätigung sonst Einschränkungen erfahren haben, keinerlei Gründe vorhanden, warum bei der Anwendung eines exquisiten Leukozytotikums zum mindesten lokal keine leukozytäre Reaktion in Erscheinung tritt. Etwas anders liegt die Sache bei Nukleininjektionen, die sonst zu einer allgemeinen Lenkozytose führen, bei Typhus es aber nicht tun. Hier könnte man das Nebeneinanderbestehen der Wirkungen zweier verschiedener einseitiger Chemotaktika annehmen, wobei die Avidität der negativ chemotaktisch wirkenden Typhusgifte eine größere ist, als die der positiv chemotaktisch wirkenden Chemikalien. Nägeli ist jedoch der Meinung, daß wir mit der Annahme dieser chemotaktischen Wirkungen die komplizierten Verhältnisse bei Leukozytose und Leukopenie nicht ganz erklären können. Der Begriff der Chemotaxis sieht in den Leukozyten zu sehr willenlose Werkzeuge ganz einseitiger Reizwirkungen, ohne Berücksichtigung der vitalen Persönlichkeit der Leukozyten. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen.

Fassen wir aber das Ausbleiben der leukozytären Reaktion bei Typhus, nach U. Friedemann, als Ausdruck der Passivität der Typhusbazillen, d. h. der Unfähigkeit, die Leukozyten zu reizen, auf, so erscheint es vollkommen unverständlich, warum nicht, um bei obigen Beispielen zu bleiben, Terpentinöl-, Nukleinsäureinjektionen etc. keine lokalen oder allgemeinen Leukozytenreaktionen erzeugen, da ja nach dieser Theorie die Leukozyten keinerlei schädigenden Einflüssen unterworfen sind. Wir können viel eher die Bailschen Aggressintheorien mit der Nägelischen Auffassung der Funktions- und Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks in Einklang bringen; faßt doch Bail das Fehlen der leukozytären Reaktionen als Lähmungserscheinung der Leuko-

zyten auf, genau was Nägeli auch tut; nur verlegt Nägeli die Wirkung auf das Knochenmark, Bail auf die Blutelemente. Wenn wir jetzt nach diesen Theorien das Ausbleiben leukozytärer Reaktionen bei Typhus nach Einführung von Leukozytotika analysieren, so ist verständlich, daß bei einer Funktionsbeeinträchtigung der Blutelemente und des Knochenmarks auch bei sekundären Reizwirkungen diese nicht reagieren, die Reaktion tritt aber sofort ein, wenn der lähmende Einfluß der Typhusgifte aufhört. Daher das Auftreten leukozytärer Reaktionen nach Terpentinölinjektionen in der Rekonvaleszenz. Jedenfalls muß man aber annehmen, daß die Typhusgifte ihre Wirkung nicht nur auf das Knochenmark ausüben, wie Nägeli es annimmt, sondern daß sie diese lähmende Wirkung zugleich auch auf die im Blute kreisenden Elemente ausdehnen, was ja auch ganz verständlich ist, da eine einseitige Wirkung nur auf die Knochenmarkselemente bei der Gewebsgleichheit beider Zellarten unwahrscheinlich wäre. Nur so kann man das Ausbleiben einer Abszeßbildung nach Terpentinölinjektionen verstehen, da sonst nicht einzusehen ist, warum nicht die im Blut kreisenden Leukozyten eine Abszeßbildung bewirken, auch bei bestehender Knochenmarkslähmung. Daß Nägeli das Schwergewicht bei dem Entstehen leukozytärer Reaktionen auf das Knochenmark legt, ist vollkommen richtig, ja es erscheint ganz unverständlich, wie man irgendwie nennenswerte Veränderungen im Blutbild nicht in Beziehung zum Knochenmark bringen kann. Die Blutzellen sind nicht autonom, sondern stehen stets im engsten Zusammenhang mit dem Mutterboden, dem Knochenmark. Das schaltet aber nicht aus, daß die Blutelemente unter Umständen gewissen lokalen Einflüssen unterworfen sein können, ohne daß das Knochenmark irgendwelchen Anteil an dieser Veränderung nimmt. Das wird dann geschehen, wenn die Menge der Blutelemente, die zur Auslösung dieser oder jener Reaktion in Verwendung kommen, eine im Vergleich zur Gesamtzahl der Blutelemente so geringe ist, daß es dem Knochenmark gleichgültig sein kann, was an der Peripherie seines Machtbereiches geschieht. Gerade in den Experimenten, die die Immunitätsforschung geliefert hat, liegen Beobachtungen vor, die für eine gewisse begrenzte Autonomie leukozytärer Vorgänge im Gewebe sprechen, und selbst Nägeli muß die Möglichkeit einer negativen Chemotaxis in den Experimenten Stäublis zugeben (Verschwinden eosinophiler Zellen aus der Peritonealflüssigkeit nach Bakterieninjektion), trotzdem Falta auch hier an andere Erklärungsmöglichkeiten denkt. Allerdings muß zugegeben werden, daß Knochenmarkuntersuchungen bei diesen Experimenten ganz fehlen, ja daß bei der exakten Beantwortung der vorliegenden Frage der Mangel und zum Teil auch Unmöglichkeit derartiger Untersuchungen sich überhaupt sehr fühlbar macht.

Sind nun chemotaktische Einflüsse in der Tat ganz von der Hand zu weisen? Die Bezeichnung Chemotaxis wird von vielen perhorresziert. Sagen wir also lieber positiver oder negativer chemotaktischer Reiz und sehen wir nun zu, was wir unter dieser Bezeichnung, speziell auf das Knochenmark und die Blutelemente angewandt, verstehen können. Der Reiz ist die auslösende Ursache der Reaktion (E. Albrecht). Wenn auf ein bestimmtes Geschehnis in der Umgebung des Organismus dieser sich auf ganz bestimmte Weise ändert, oder nach Semon seine energetische Situation in irgendeiner Weise ändert, so nennen wir die Einwirkung auf den Organismus — Reiz, die Aenderung der energetischen Situation des

Organismus — Reaktion. Wir pflegen nutritive, funktionelle und Wachstumsreize zu unterscheiden. Wenn bei einer Infektionskrankheit eine Leukozytose entsteht, so ist das eine Reaktion des Knochenmarks, die durch einen funktionellen, pathologischen Reiz ausgelöst wird; es findet eine Umstimmung in der energetischen Situation des Knochenmarks statt, der Organismus bedarf einer Hyperfunktion des Knochenmarks, um den Kampf mit den Infektionserregern erfolgreich aufzunehmen. Diese Hyperfunktion zeigt sich nun in sinnfälligster Weise in der Leukozytose und setzt selbstverständlich stets entsprechende Veränderungen im Knochenmark voraus. Die Leukozytose ist also eine biologische Reaktion des Knochenmarks, ist Reizwirkung. Die Sonderstellung, die das Knochenmark gegenüber anderen Geweben einnimmt, ist die, daß seine funktionell hochwertigen Zellen ihre Betätigung, ihr Wirkungsfeld außerhalb des Mutterbodens finden, anderseits Reize, die fern vom Knochenmark auf seine emigrierten Elemente einwirken, durch Fernwirkung auf den Mutterboden übertragen werden. Also Reizwirkung ist es, die die vermehrte Zellausfuhr aus dem Knochenmark bedingt, Reizwirkung ist es auch, wenn diese oder jene Zellarten dabei bevorzugt werden, deren funktionelle Verschiedenheit ja außer Zweifel steht. Nehmen wir zum Vergleich die Tätigkeit des Pankreas: auf den funktionellen Reiz, den die Verdauung auslöst, verändern sich die ruhenden Pankreaszellen in ganz spezifischer Weise, wobei es keineswegs auf die Verdauung im allgemeinen ankommt, sondern auf die Qualität der Nahrungsstoffe, ob Kohlehydrate, Fette, Eiweiß zu verdauen sind; bei der alleinigen Zufuhr dieser oder jener Nahrungsbestandteile verändern sich die Pankreaszellen, insbesondere auch die Langerhansschen Inseln, in ganz spezifischer Weise.

Ebenso sehen wir das Auftreten bestimmter Zellen bei einer Leukozytose unter der Einwirkung bestimmter Reize. Da aber, wie gesagt, die funktionstüchtigsten Zellen des Knochenmarks mobil sind, so zeigt sich jede Hyperfunktion des Knochenmarks in einer vermehrten Ausschwemmung der funktionell hochwertigsten Zellen. Der Reiz lockt die Zellen heraus. Ob man nun diesen funktionellen Reiz als positive Chemotaxis bezeichnen will oder nicht, ist belanglos, ein prinzipieller Unterschied existiert, nach unserer Auffassung, zwischen beiden Begriffen nicht.

Wenn wir aber mit Nägeli annehmen, die Leukopenie bei Typhus beruhe auf einer Funktionslähmung des Knochenmarks, so ist das ebenso Reizwirkung, ebenso die Umstimmung der energetischen Situation des Knochenmarks, denn die Erfolge pathologischer Reize können Degenerationen wie Regenerationen sein. Daß die Reizwirkung sich auch auf die im Blute befindlichen Elemente ausdehnt, deuteten wir oben schon an. Wenn hier von negativer Chemotaxis gesprochen wird, so ist dieser Ausdruck vielleicht weniger glücklich gewählt, da an ein Zurückstoßen, ein Zurückdrängen der Blutelemente in das Knochenmark wohl kaum zu denken ist; aber gerade das Studium an eosinophilen Zellen hat das Vorhandensein chemotaktischer Einflüsse sehr wahrscheinlich gemacht, und ihr Verschwinden bei lokalen und allgemeinen Prozessen wird auch von Emil Schwarz als negative Chemotaxis aufgefaßt. Wie sie verschwinden, und wo sie bleiben, wissen wir fürs erste nicht. Auch hier ist das Verschwinden der Eosinophilen aus der Blutbahn mit gleichartigen Veränderungen im Knochenmark verbunden. Es müssen also, wie Emil Schwarz richtig sagt, eosinotaktische und eosinoplastische

Reizstoffe als causa movens angenommen werden, die auf die Bildungsstätten einwirkt. Daß die Leukozytose durch chemotaktische Reizwirkung zustande kommt, nimmt auch Pappenheim an, der in der 1. Phase der Leukozytose eine chemotaktische, noxotrope Reizung der Gewebszellen annimmt, der sich in der 2. Phase noch ein blander regenerativer Reiz vom Blute aus hinzugesellt. Es kann unseres Erachtens auch durch Reizwirkung erklärt werden, wenn bei bestehender, gesteigerter Proliferation des leukoblastischen Gewebes diese nicht von einer Blutleukozytose gefolgt ist, da es sich in diesen Fällen um die Latenz der vollen Reizwirkung handeln könnte.

Wenn wir uns das Knochenmark bei Typhus ansehen, so finden wir ein Bild, das, wie Nägeli mit Recht angibt, für eine Hemmung der Zellbildung spricht (häufig Myeloblastenzellmark), wodurch die Verminderung der weißen Blutzellen zwanglos erklärt werden kann; auch experimentell gelang es Foà, mit Typhusproteinen und -toxinen beim Meerschweinchen Myeloblastenmark zu erhalten.

Wenn, trotz darniederliegender Zellenbildung und damit verbundener Leukopenie, Eiterungen bei Typhus doch entstehen, so muß hier unterschieden werden, ob derartige, durch Sekundärinfektion bedingte eiterige Prozesse, nehmen wir beispielsweise eine Parotitis an, tatsächlich sich bei bestehender und konstanter Leukopenie ausbilden, oder aber die Leukopenie in eine Leukozytose übergeht. Es erscheint uns ganz verständlich, wenn kleine sekundäre Infektionsherde ohne jede Reizwirkung auf das Knochenmark verlaufen, resp. nicht imstande sind, den lähmenden Einfluß der Typhusgifte zu durchbrechen; es kann irgendwo ein kleiner Infektionsherd entstehen, wo die Infektionserreger wohl imstande sind, einen funktionellen Reiz auf die in der Blutbahn befindlichen weißen Blutkörperchen auszulösen, und so einen Abszeß zu bilden, das Knochenmark aber dabei unbeteiligt bleibt. Der Reiz einer Terpentinölinjektion ist, wie wir sahen, auch dazu zu schwach, und nicht einmal die Lähmung der Blutleukozyten vermag es, trotz seiner exquisit pyogenen Eigenschaften, zu paralysieren. Aber wir sehen ja klinisch häufig im Anschluß an eine Sekundärinfektion, etwa eine Parotitis, aus der Leukopenie eine Leukozytose entstehen; bezeichnenderweise entstehen diese, durch Komplikationen bedingten Leukozytosen häufiger, nach Kast und Gütig im 3. und 4. Stadium, nicht aber am Anfang der Krankheit, was allerdings nach Nägeli nicht immer zutrifft.

Hier ist der Vorgang so zu verstehen, daß der funktionelle chemotaktische Reiz sehr virulenter Sekundärinfektionserreger das Uebergewicht über den lähmenden Einfluß der Typhustoxine gewinnt. Ebenso, wie es eine Summation von Reizwirkungen gibt, kann es eine Kreuzung zweier antagonistischer Reizwirkungen geben.

Aus alledem ist wohl zur Genüge ersichtlich, daß der Nägelische Standpunkt, die Typhustoxine bewirkten eine Funktionslähmung des Knochenmarks, auch nach unseren Darlegungen zu Recht besteht, daß ferner andere Infektions- und Eitererreger nur dann leukozytäre Reaktionen, lokale oder allgemeine, beim Typhus zu erzeugen imstande sind, wenn ihre chemotaktische Avidität eine größere ist, wie die lähmende Reizwirkung der Typhustoxine. Und daß ferner aus diesen Darlegungen es klar erscheint, daß die Eitererregung keine immanente Eigenschaft des Typhusbazillus sein kann, solange er seiner Spezifität nicht entkleidet ist.

Wir hören häufig von Pneumotyphus sprechen, eine Bezeichnung, die den Eindruck erweckt, als ob die Pneumonie in einem ätiologischen Zusammenhang mit Typhusbazillen steht. Die Pneumonie ist aber eine Erkrankung, die mit hochgradiger lokaler und meistens allgemeiner leukozytärer Reaktion einhergeht, und in gewisser Beziehung vergleichbar mit einem großen Abszeß ist! Wäre es also tatsächlich möglich, daß Typhusbazillen im Verlaufe eines Typhus Pneumonien erzeugen? Wir müssen das ganz entschieden verneinen. In unserem Klima kommen Pneumonien während eines Typhus nicht selten vor, die sich anatomisch durch nichts von den gewöhnlichen krupösen Pneumonien unterscheiden. Bakteriologische Untersuchungen ergeben, falls der Lungensaft nur auf Endo-Platten ausgestrichen wird, häufig Typhusbazillen in Reinkultur; zuweilen bleibt die Platte steril, und nur durch Anreicherung eines kleinen pneumonischen Lungenstückchens in Galleröhrchen gelingt es, Typhusbazillen nachzuweisen; aber auch andere Nährböden bleiben häufig steril oder enthalten nur Typhusbazillen. Macht man aber Ausstriche, so sieht man, neben spärlichen Stäbchen, das Vorhandensein von Pneumokokken in mehr oder weniger reichlicher Anzahl. (Einmal fanden wir auch Friedländer-Bazillen.) Wir haben kein einziges Mal den Beweis erbringen können, daß in der Tat Typhusbazillen als alleinige Erreger einer Pneumonie in Betracht gekommen wären, was nach unseren vorliegenden Darlegungen auch ganz unwahrscheinlich wäre. Es gibt keinen Pneumotyphus, sondern nur eine Pneumonie bei Typhus, und man sollte auch bei einem frühen Auftreten der Pneumonie bei Typhus nicht von einem Pneumotyphus sprechen, um Mißverständnissen vorzubeugen. Auch bei Lobulärpneumonien konnten wir, entgegen der Angabe französischer Autoren (Polynère, Bruneau, Chantemesse) und Finklers, nie Typhusbazillen als alleinige Erreger nachweisen und müssen daher die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen für die Entstehung dieser Bronchopneumonien ableugnen; daß man Typhusbazillen stets in den Lungen finden kann, ist, da ja Typhusbazillen im Blute immer vorhanden sind, weiter nicht verwunderlich. Sehr häufig findet man in derartigen bronchopneumonischen Herden Streptokokken und auffallend häufig auch Coli-Bazillen (letztere waren auch in unseren Fällen von Lungenabszessen vorhanden).

Aehnlich verhält es sich mit der Meningitis typhosa, wo man ja auch, wenn die Gehirnsymptome im Vordergrunde stehen, von Meningotyphus spricht. Wir wollen die seltenen Fälle ganz bei Seite lassen, wo eiterige Meningitiden durch Typhusbazillen hervorgerufen sind, ohne daß sich im Darme Typhusgeschwüre finden, ja ohne, daß sich ein Milztumor, Roseolen und Bazillen im Blute vorfinden (Henry und Rosenberger, Laveuron). Hier erscheint mir durchaus die Auffassung möglich, daß es sich um abgelaufene, eventuell ambulante Typhen handelt, oder wo die Erkrankung vielleicht sehr lange zurückgelegen hat, und es wäre dann die eiterige Meningitis ebenso zu bewerten und von demselben Gesichtspunkte aus zu betrachten wie die Entstehung posttyphöser Abszesse.

Ganz anders hingegen verhält es sich mit den meningitischen Symptomen, die im Verlaufe der fieberhaften Periode auftreten. Wir haben bei unseren Typhussektionen von jeher die größte Aufmerksamkeit auf das Zentralnervensystem verwandt, haben aber eine eiterige Meningitis nicht ein einziges Mal gefunden. Auch dort, wo klinisch die meningitischen Symptome stark im Vordergrunde standen, fanden wir wohl häufig

Hyperämie, geringe Trübung und ödematöse Durchtränkung der weichen Hirnhäute, ohne die geringste Spur von Eiterbildung. Fr. Schulze hat in den Fällen, wo grob anatomisch nichts zu finden war, trotz klinisch meningitischer Symptome, kleinzellige Infiltrationen in den weichen Hirnhäuten um die Gefäße und mikroskopisch Herde gleicher Beschaffenheit auch in der Gehirnsubstanz nachweisen können.

Wir haben derartige Untersuchungen nicht angestellt, hingegen konnten wir in einer großen Zahl der Fälle in den weichen Hirnhäuten, der Ventrikelflüssigkeit, Lumbalflüssigkeit, Typhusbazillen nachweisen, ohne daß es, wie gesagt, zu makroskopisch sichtbaren, schweren Veränderungen gekommen wäre, und ein Zusammenhang dieser Bakterienbefunde mit der Schwere der klinischen, meningitischen Symptome schien nicht zu bestehen. (In einem Falle von Gehirnabszeß fanden wir keine Typhusbazillen, wohl aber Coli-Bazillen, vergesellschaftet mit anderen Bakterien.)

Curschmann hat in 5 Fällen schwere eiterige Cerebrospinalmeningitis gesehen, und glaubt, daß sie nur gradweise von den oben erwähnten nichteiterigen Meningitiden unterschieden sind. Bakteriologisch waren die Fälle nicht untersucht, aber Curschmann betont, daß Komplikationen, sowohl allgemeine Sepsis wie purulente Affektionen in nächster Nachbarschaft des Schädels, sicher auszuschließen waren. Wir wollen hier nur auf den häufigen Befund von Coli-Bazillen in Abszessen bei Typhus hinweisen; nicht unmöglich wäre es, daß von typhösen Ulcera aus auch einmal eine Verschleppung von Coli-Bazillen stattfindet (oder auch anderer, aus dem Darme stammender Bakterien), die eine Meningitis hervorrufen, bei sonst fehlenden Komplikationen. Schottmüller hat bakteriologisch einwandfrei untersuchte Fälle von Meningitis typhosa publiziert. (Mohr-Stähelin, Handbuch der inneren Medizin, das mir leider nicht zugänglich war, so daß ich mich über die Fälle nicht äußern kann.)

Auf die Frage, ob die Anwesenheit von Typhusbazillen, oder nur deren Toxine (Endotoxine) die meningitischen Symptome hervorrufen, wollen wir hier nicht näher eingehen; doch sprechen die Veränderungen in den Meningen (Fr. Schulze), sowie die biologischen Eigenschaften der Typhusbazillen für eine Toxinwirkung. Auch die Nephritis bei Typhus ist auf Toxinwirkung zurückzuführen, trotz der Anwesenheit von Typhusbazillen im Nierengewebe. Der Ausdruck Nephrotyphus wird von Curschmann abgelehnt. Von der Nephritis ist ganz zu trennen die metastatische Ansiedelung von Typhusbazillen im Nierenparenchym, die eminent chronisch sein kann, und die chronische Ausscheidung der Typhusbazillen mit dem Urin bedingt.

Wenn wir unser gesamtes pathologisch-anatomisches Material durchsehen mit den dazu gehörigen bakteriologischen Untersuchungen, so finden wir immer wieder unsere Ansicht bestätigt, daß, trotz der Ubiquität des Typhusbazillus, im typhusverseuchten Organismus Prozesse mit leukozytären Reaktionen (Abszesse, Pneumonien) immer auf Sekundärinfektionen zurückzuführen sind, trotzdem Typhusbazillen auch hier gefunden werden, daß hingegen in der Rekonvaleszenz Typhusbazillen wohl als alleinige Eitererreger auftreten können.

In diesem Sinne wäre es möglich, daß die Cholecystitis typhosa nach Ablauf der Fieberperiode häufiger auftritt, als die Seltenheit cholecystitischer Symptome während eines Typhus es erwarten läßt. Nach unseren Erfahrungen und den Erfahrungen unserer Kliniken ist

die Cholecystitis typhosa recht selten. Wir fanden sie unter 70 Sektionen 2mal. Wenn einmal Typhusbazillen in der Gallenblase vorhanden sind, wäre es ja nicht undenkbar, daß sie im weiteren Verlaufe ihres Vegetierens Gelegenheit finden, ihre pyogenen, oder sagen wir, auch nur entzündungserregenden Eigenschaften zu manifestieren. Nicht uninteressant ist in dieser Beziehung eine Beobachtung von Silbergleit, der posttyphöse Leberschwellung und Empfindlichkeit der Gallenblase häufig in Fällen sah, die früher einen sicheren Typhus im Felde durchgemacht haben. Der pathologische Anatom sieht die Cholecystitis typhosa selten, der Kliniker könnte sie vielleicht in der Rekonvaleszenz häufiger sehen. Wenn Steine in der Gallenblase vorhanden sind, werden die Bedingungen zu einer Cholecystitis typhosa leicht gegeben sein, und umgekehrt könnte ja erst die Cholecystitis typhosa nach dem Typhus eine Steinbildung begünstigen, wie Otto Mayer es einwandfrei in einem Falle feststellen konnte.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen kurz zusammen:

1) In der Leber eines 25-jährigen Typhusrekonvaleszenten, der an Kachexie mit allgemeinem Hydrops ad exitum kommt, entwickeln sich in der 11. Krankheitswoche 2 Abszesse, in denen, wie auch in der unveränderten Gallenblase, Typhusbazillen in Reinkultur gefunden werden. Das Aussehen der Abszesse spricht für einen Zusammenhang mit den Gallengängen.

2) Als Entstehungsursache der Abszesse werden nekrotische, durch Typhusbazillen bedingte Herde in der Wand der Gallengänge angenommen.

3) Wie die Literatur und der vorliegende Fall lehren, können Typhusbazillen zu Eitererregern werden, jedoch nur nach Ablauf der Fieberperiode, in der Rekonvaleszenz, resp. lange nach Ablauf der Krankheit.

4) Die Typhusendotoxine wirken aggressiv, d. h. lähmend, auf die Blutleukozyten und das Knochenmark. Die dadurch bedingte Leukopenie kann nur dann von Sekundärinfektionserregern durchbrochen werden, wenn deren chemotaktische Avidität eine größere ist als die lähmende Wirkung der Typhustoxine.

5) Die Leukozytose bei Infektionskrankheiten wird hervorgerufen durch einen funktionellen Reiz, der vom Begriff der positiven Chemotaxis nicht scharf geschieden werden kann.

6) Solange der Typhusbazillus aggressive Eigenschaften hat, d. h. virulent ist, kann er keine leukozytären Reaktionen auslösen. Das kann er nur, wenn er avirulent ist, d. h. seiner Spezifizität entkleidet ist. Auch der Wirtsorganismus muß eine entsprechende Umstimmung erfahren (Immunisierung), um auf die Anwesenheit derartig modifizierter Typhusbazillen mit leukozytären Reaktionen zu reagieren.

Nachtrag.

Erst nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erhielten wir die Centralblätter für Bakteriologie pro 1918. Die von 1914—1917 erschienenen Bände haben wir während des Krieges in Riga nicht erhalten können, und auch jetzt sind sie von den Bibliotheken noch nicht verschrieben worden. Daher ist es verständlich, daß eine Arbeit von Johan über Typhusbazilleneiterung (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917) in unserem Aufsatz leider nicht berücksichtigt werden konnte; sie liegt mir jetzt auch nur in einem kurzen Referat im Centralblatt für Pathologie vor (Bd. 29. 1918. H. 3). Johan hat 3 Fälle von Typhuseiterung beobachtet (1 eitrige Leptomeningitis bei einem 41-jährigen Mann in der 4. Woche der Typhuserkrankung, 1 Fall von posttyphösem Gehirnabszeß, 1 Fall von posttyphöser Cholecystitis und Cholangitis). Nach dem Referat kommt Johan zu dem Schluß, „daß die Eiterungen gewöhnlich deswegen nicht auftreten können, da durch die Gifte der Typhusbazillen die die Leukozyten bildende Funktion des Knochenmarks gelähmt wird, was sich ja auch in der Leukopenie zeigt. Erst nach dem Schwinden dieser Lähmung können genügend Leukozyten ins Blut treten und der chemotaktischen Wirkung der Typhusbazillen folgen.“

Literatur.

(Aeltere Literatur vollständig bei Melchior.)

1. Albert u. Gins, Typhusbazillen im Warzenfortsatzeiter. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 69. 1913.)
2. v. Baumgarten, Lehrbuch d. pathog. Mikroorg. Leipzig 1911.
3. Bennecke, Klinische und bakteriologische Untersuchungen bei Abdominaltyphus. (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908.)
4. Bertels, A., Gallenblase mit ausgedehnten Schleimhautulzerationen bei Typhus. (Petersb. med. Zeitschr. 1914.)
5. Braza, 11 Fälle von Periostitis fibrosa. (Wien. klin. Wochenschr. 1913.)
6. Curschmann, Der Unterleibstyphus. Wien u. Leipzig. 1913.
7. Fischer, B., Milzabszeß mit Uebergreifen auf die Leber bei abgeheiltem Typhus. (Aerztl. Verein Frankfurt. Dezember 1914; ref. Münch. med. Wochensch. 1915. No. 8.)
8. Fleischmann, Ototyphus. (München. med. Wochenschr. 1918.)
9. Friedemann, Infektion u. Immunität. (Handb. d. Hyg. v. Rubner, v. Gruber u. Ficker. Bd. 3. 1913.)
10. Heß, Typhusbazillen als Eitererreger. (Münch. med. Wochenschr. 1910.)
11. Klemm, P., Knochenmarkserkrankungen im Typhus. (Langenbecks Arch. Bd. 41.)
12. Korczynski, Eiterige Typhusmeningitis. (Wien. klin. Wochenschr. 1917.)
13. Kutscher, Abdominaltyphus. (Kolle-Wassermann, Bd. 3.)
14. v. Liebermann u. Acél, Ueber das Wesen der Typhusimmunität. (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 28)
15. Linker, Thrombose des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen bei einem Fall von Abdominaltyphus. (Prag. med. Wochenschr. 1914. No. 51.)
16. Madelung, Mastitis typhosa. (Arch. f. Gynäk. Bd. 107.)
17. Mayer, O., Die Feststellung von Typhusbazillenträgern durch Untersuchung der bei Operationen gewonnenen Gallenblasen. (Münch. med. Wochenschr. 1914.)
18. Melchior, Typhöse Pyonephrose. (Zeitschr. f. Urol. Bd. 10. 1916.)
19. — Posttyphöse Strumitis. (Berlin. klin. Wochenschr. 1914.
20. — Ueber Hirnabszesse usw. im Verlaufe und Gefolge des Typhus. (Centralbl. f. d. Grenzgeb. Bd. 14. 1911.)
21. — Ueber Leberabszesse im Verlaufe und Gefolge des Typhus. (Ebenda. Bd. 13. 1910.)
22. Meyer, F., Der Unterleibstyphus und seine Komplikationen in der deutschen Armee. (Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 27. 1914.)
23. Nägeli, O., Blutkrankheiten. Leipzig 1913.
24. Nägeli, Th., Typhusosteomyelitis. (Greifswald. med. Ver. 1. Dez. 1916; ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 5.)
25. Pappenheim, Grundriß der hämatol. Diagnostik. Leipzig 1911.
26. Pick, K., Ueber Muskelabszesse bei Typhus. (Prag. med. Wochenschr. 1915.)
27. Scholz, Posttyphöse Erkrankungen der Bewegungsorgane. (Brauers Beitr. 1917.)
28. Schottmüller, Ueber typhöse Erkrankungen. (Jahresk. f. ärztl. Fortbildung. 1912.)
29. Silbergleit, Typhöse Typhlitis und posttyphöse Cholecystitis. (Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 51.)

30. Sinngrün, Ein Fall von Arrosion der Aorta abdominalis nach posttyphöser Periostitis des Lendenwirbels. [Inaug.-Diss.] Jena 1916.
31. Spilman et Orticoni, Compt. rend. soc. de Biol. Tom. 76. 1914.
32. Stender, 2 Fälle von Spondylitis typhosa. (Petersb. med. Wochenschr. 1911.)
33. Sternberg, C., Pathologie der weißen Blutkörperchen. (Krehl-Marchands Handbuch. Bd. 2. 1912.)
34. Stuckey, Zur Kasuistik der Milzabszesse nach Typhus. (Petersburg. med. Wochenschr. 1910.)
35. Vierhuff, Ueber die im Jahre 1886—1896 im Stadtkrankenhaus zu Riga beobachteten Komplikationen bei Typhus. (Festschr. Kymmel. Riga 1897.)
36. v. Wassermann u. Keysser, Wesen der Infektion. (Kolle-Wassermann, 2. Aufl. Bd. 1.)
37. Wolf-Eisner, Klinische Immunitätslehre. Jena 1910.

Ueber die Bedeutung der Proteus-Bazillen beim Fleckfieber.

Von Dr. **Johannes Schürer**, und Dr. **Georg Wolff**,
Oberarzt d. L. landsturmpfl. Arzt.

Mit 1 Kurve im Text.

Die Weil-Felixsche Agglutination mit dem Proteus x 19 hat, ähnlich wie die Wassermannsche Reaktion, große diagnostische Bedeutung gewonnen, ohne daß wir ein volles Verständnis für ihr Wesen und ihre theoretischen Grundlagen besitzen. Von verschiedenen Autoren ist die Weil-Felixsche Reaktion anfänglich als eine einfache Paragglutination aufgefaßt worden, also als eine zufällige Gemeinsamkeit der Rezeptoren oder Agglutinogene zwischen dem unbekannten Fleckfiebererreger und dem Proteus x 19. Diese Anschauung kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden, nachdem erwiesen ist, daß im Serum von Fleckfieberkranken neben den Agglutininen auch komplementablenkende Stoffe [Kolle und Schloßberger (1), Schürer und Stern (2)], Präzipitine, Bakteriolysine [Friedberger (3)] und bakterizide Substanzen (eigene Versuche) auftreten. Das Vorhandensein dieser Antikörper, die bei ihrer Entwickelung streng den Gesetzen einer echten Immunitätsreaktion folgen, kann als ein sicherer Beweis dafür gelten, daß beim Fleckfieber regelmäßig Bazillen aus der Proteus-Gruppe in den menschlichen Körper eindringen. Diese Vorstellung gilt uns als sichere Voraussetzung. Unklar und fraglich ist aber die Bedeutung und Herkunft der Proteus-Bazillen beim Fleckfieber. Folgende Möglichkeiten scheinen uns vorzuliegen:

1) Eine bestimmte Proteus-Art (x-Stämme nach Weil und Felix) ist der Erreger des Fleckfiebers.

2) Die gleiche konstante Proteus-Art tritt regelmäßig als Mischinfektionserreger des Fleckfiebers auf.

3) Gewöhnliche saprophytische Proteus-Stämme dringen als Mischinfektionserreger in den Körper des Fleckfieberkranken ein und wandeln sich unter dem Einfluß des Fleckfiebers in spezifische, agglutinable Fleckfieber-Proteus-Stämme (x-Stämme) um.

4) Die gewöhnlichen saprophytischen Proteus-Bazillen, die unter dem Einfluß des Fleckfiebers in den Körper eindringen, erzeugen infolge einer partiellen Rezeptorengemeinschaft die spezifischen Antikörper. Die x-Stämme sind auch normalerweise vorkommende Spielarten der saprophytischen Proteus-Bazillen, die sich nur durch eine besondere, hohe Agglutinabilität auszeichnen.

Der Entscheidung, welche von den 4 Möglichkeiten, die hier geschildert sind, den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, sollen die folgenden Beobachtungen dienen, die wir im wesentlichen als Material veröffentlichen möchten, da sie uns zur endgültigen Klärung der Frage noch nicht auszureichen scheinen.

Wenn wir von der Voraussetzung ausgehen, daß die beim Fleckfieber nachweisbaren Antikörper nur durch das Eindringen von Proteus-Bazillen in den menschlichen Körper erzeugt sein können, so verlangt diese Annahme eine Bestätigung durch den bakteriologischen Nachweis. Die hochagglutinablen, bisher nur beim Fleckfieber gefundenen x-Stämme wachsen auf allen gebräuchlichen Nährböden ebenso leicht und üppig wie die saprophytischen Proteus-Bazillen. Man mußte daher annehmen, daß die Züchtung aus dem Körper des Fleckfieberkranken auf keine Schwierigkeit stoßen würde. Aber genau das Gegenteil ist der Fall. Bei der Untersuchung von außerordentlich zahlreichen Blut- und Urinproben fanden Weil und Felix (4), Dienes (5), Rotky, Gergely (6) und Zeiss (7) nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle agglutinable Proteus-Bazillen. Dabei wiesen die Resultate der einzelnen Untersuchungen unter sich recht erhebliche Unterschiede auf. So fand Felix (8) selbst, nachdem er früher positive Resultate gehabt hatte, bei einer systematischen Untersuchung von 419 Blutproben von 250 Fleckfieberkranken in keinem einzigen Falle einen agglutinablen Proteus-Stamm. Dagegen konnte Zeiss aus 277 Blutproben 18 Kulturen vom Typus x 19 gewinnen, und G. Wolff (9) wies unter 78 Fleckfieberfällen 8mal Proteus-Bazillen im strömenden Blut nach. Nach diesen Ergebnissen schien die Möglichkeit des Bazillennachweises im Blut des Fleckfieberkranken von äußeren Umständen stark abhängig zu sein. In erster Linie kam in dieser Hinsicht die Wahl der Untersuchungsmethode und der Zeitpunkt der Blutentnahme in Frage. Welchen Nährboden man für die Kultur wählt, kann keinen allzu großen Einfluß auf das Gelingen oder Mißlingen des Bazillennachweises haben. Die x-Stämme sind darin nach unseren Erfahrungen ebenso anspruchslos wie die übrigen Proteus-Bazillen. Sie wachsen auf dem stark alkalischen Choleraagar nicht schlechter als auf gut neutralisiertem Nähragar. Auch die Angabe von Felix, daß die x-Stämme besonders säureempfindlich sind, vermögen wir nicht im vollen Umfange zu bestätigen. Aus Bouillon, die mit Essigsäure gut angesäuert war (bis zur deutlichen Rotfärbung von Lackmuspapier) und dann mit einer Oese x 19 beimpft war, konnten die Keime bei täglicher Ueberimpfung auf eine Endo-Platte noch nach 3 Wochen mit Leichtigkeit nachgewiesen werden. Auch später bei der Suche nach Proteus-Keimen aus dem Urin haben wir nicht feststellen können, daß im sauren Urin weniger Keime zu finden sind als im alkalischen. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich nur, wenn wir das Sediment zum Ausstreichen benützten. Dabei fanden wir Proteus-Stämme aller Typen viel häufiger; ob der Urin sauer oder alkalisch war, oder alkalisch gemacht wurde, war ohne Belang. Nach-

dem mehrere hundert Urinproben in dieser Weise geprüft waren, haben wir später nur mehr das Sediment verarbeitet.

Konzentrationen von Fuchsin oder Kristallviolett im Endo- resp. Drigalskischen Nährboden, die das Wachstum von Ruhrbazillen erheblich stören würden, sind auf alle Proteus-Stämme ohne sichtbaren Einfluß. In Gelatine vermehren sie sich schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur reichlich. Die Anspruchslosigkeit der x-Stämme gilt auch für die flüssigen Nährmedien, wie Bouillon, Peptonwasser und Rindergalle. Die von Felix angegebene Empfindlichkeit der x-Stämme gegenüber einem Wechsel des Nährmediums können wir daher nicht so allgemein bestätigen. Dagegen fanden wir, in Uebereinstimmung mit Felix, eine ganz auffallende Widerstandslosigkeit gegenüber physiologischer Kochsalzlösung. Um den Einfluß der Kochsalzlösung zu prüfen, brachten wir eine bestimmte Menge von Proteus-Bazillen in 0,9-proz. Kochsalzlösung und zur Kontrolle die gleiche Bazillenmenge in eine Mischung von 1 Teil Kaninchenserum mit 9 Teilen Kochsalzlösung. Von diesen Aufschwemmungen legten wir sofort und nach 2-stündiger Bebrütung bei 37° Agarzählplatten an. In der NaCl-Lösung war nach 2 Stunden der weitaus größte Teil der Keime zugrunde gegangen, während der Zusatz von 10 Proz. Serum die schädigende Wirkung der Kochsalzlösung aufgehoben hatte. Das Verhältnis der Kolonienzahl in beiden Aufschwemmungen betrug etwa 50 : 10000. Diese hohe Empfindlichkeit gegenüber Kochsalzlösung gilt in gleicher Weise für die x-Stämme wie für gewöhnliche saprophytische Proteus-Stämme.

Die geringe Widerstandsfähigkeit gegenüber der NaCl-Lösung kann das Resultat der Blutkulturen nicht wesentlich beeinträchtigen, weil hier ja kein so schroffer Mediumwechsel stattfindet, wie beim Einbringen einer Reinkultur in die Flüssigkeit. Bei der bakteriologischen Untersuchung des Blutes gelangt, auch wenn man nur den Blutkuchen untersucht, doch immer noch so viel Serum in die Nährflüssigkeit, daß die Bedeutung des Mediumwechsels keine allzu große Rolle spielen dürfte, zumal ja nach unseren Versuchen die schädigende Wirkung der Kochsalzlösung schon durch geringe Serummengen aufgehoben wird.

Da sich uns die Rindergalle als guter Nährboden für die Proteus-Bazillen erwiesen hatte, haben wir in der Mehrzahl der Fälle die Blutgalle als Kulturverfahren benutzt. Bei 150 Patienten wurden direkt am Krankenbett etwa 5 ccm Blut in die gleiche Menge Galle gebracht. Außerdem wurden von über 280, zur Weil-Felixschen Reaktion eingesandten Blutproben mit den übrigbleibenden Blutgerinnseln Gallekulturen angelegt. Von diesen Ausgangskulturen wurden nach 5- und 10-tägiger Bebrütung bei 37° einige Oesen auf Endo-Platten überimpft. Bei dieser Art der Untersuchung war das bakteriologische Ergebnis ein verhältnismäßig spärliches. Rechnen wir die Fälle, in denen bei ein und derselben Blutentnahme Blutgalle und Blutgerinnsel getrennt voneinander untersucht wurden, nur als einmalige Blutuntersuchung, so fanden wir bei 350 Blutuntersuchungen von 260 hochfiebernden Fleckfieberkranken nur in 20 Fällen Proteus-Bazillen im Blut. Das sind 7,7 Proz. der Fälle. Da sich schon beim Beginn unserer Untersuchungen herausstellte, daß die Zahl der positiven Resultate ziemlich gering war, haben wir versucht, die Methode der Untersuchung zu verbessern. Die Wahl des Nährbodens konnte an den negativen Ergebnissen nicht schuld sein, da ja Pro-

teus-Bazillen, auch die x-Stämme, in Galle üppig wachsen. Es bleiben also nur 2 Möglichkeiten. Entweder ist Zahl und Vorkommen der Bazillen im strömenden Blut tatsächlich so spärlich und selten, oder die bakteriziden Stoffe im Blut verhindern das Wachstum. Falls die Zahl der vorhandenen Bazillen so gering wäre, mußten bei der Untersuchung einer größeren Blutmenge bessere Ergebnisse zu erzielen sein. Bei 10 Patienten wurden etwa 80 ccm Blut untersucht; in keiner von diesen Blutproben wuchsen Proteus-Bazillen.

Daß im Blut von Fleckfieberkranken tatsächlich reichlich bakterizide Substanzen gegenüber Proteus-Bazillen enthalten sind, konnten wir im Reagenzglasversuch nachweisen. Von einer ausführlichen Darstellung dieser Versuche muß aus Raummangel abgesehen werden. Der bakterizide Titer des Serums entsprach etwa dem Agglutinationstiter oder war teilweise etwas niedriger. Hervorgehoben zu werden verdient, daß Fleckfieberserum mit einem für x-Stämme hohen bakteriziden Titer völlig wirkungslos war gegenüher gewöhnlichen Proteus-Stämmen. Die bakteriziden Stoffe sind also im gleichen Sinne spezifisch wie die Agglutinine. Im ganzen bieten unsere bakteriziden Versuche eine Bestätigung der Resultate von Friedberger, der im Pfeifferschen Versuch in der Meerschweinchenbauchhöhle noch deutliche Bakteriolyse mit 0,0003–0,0007 ccm Serum eines Fleckfieberpatienten nachweisen konnte.

Um die bakterizide Wirkung des Patientenserums bei der Züchtung der Proteus-Bazillen aus dem Krankenblut auszuschalten, haben wir sehr zahlreiche Versuche angestellt. Außer sofortiger starker Verdünnung des Blutes und dem Abzentrifugieren des Blutkuchens wurde auch eine unspezifische Absorption des Komplements versucht. Aus dem völlig negativen Resultat dieser Versuche, ebenso wie aus den negativen Ergebnissen einer mannigfaltigen Aenderung des Kulturverfahrens, glauben wir, schließen zu dürfen, daß die Proteus-Bazillen tatsächlich im strömenden Blut nur in einem so geringen Prozentsatz der Fälle im wachstumsfähigen Zustande enthalten sind. Die bakteriziden Substanzen des Blutes töten wahrscheinlich die Bakterien schon im Körper des Fleckfieberkranken ab. Die Versuche einer nachträglichen Ausschaltung der Serumwirkung außerhalb des Körpers müssen daher resultatlos bleiben.

Der Zeitpunkt der Blutentnahme scheint für den Ausfall der bakteriologischen Untersuchung keine absolut entscheidende Rolle zu spielen. Aus 55 Blutproben von sicheren Fleckfieberfällen, die untersucht wurden, bevor die Weil-Felixsche Reaktion positiv war, konnten nur 6mal Proteus-Bazillen gezüchtet werden. Die Zahl der positiven Resultate blieb also auch bei diesen früh entnommenen Blutproben gering, wenn sie auch immerhin deutlich höher ist als der durchschnittliche Prozentsatz.

Außer den Blutproben haben wir 450 Urine von 95 Fleckfieberkranken und Rekonvaleszenten bakteriologisch untersucht. Es kam uns hierbei nur darauf an, spezifische x-Stämme im Sinne von Weil und Felix ausfindig zu machen. Um Massenuntersuchungen ausführen zu können, haben wir daher auf sterile Entnahme des Urins mittels Katheters verzichtet. Sekundäre Verunreinigung des Urins ist daher durchaus möglich. Aber auch unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist es ein auffallendes Ergebnis, daß in 137 von den 450 Urinen auf

Endo-Platte Proteus-Bazillen nachgewiesen werden konnten.

Die Resultate der bakteriologischen Untersuchungen sind in den Tab. I und II wiedergegeben. Das kulturelle und serologische Verhalten der im Blut und Urin aufgefundenen Stämme soll jetzt im Zusammenhang besprochen werden. Zum Vergleich benützten wir 72 Proteus-Kulturen, die wir aus Stuhlgängen und Urinen von Typhus-, Paratyphus- uud Ruhrkranken isoliert hatten. Im ganzen haben wir 299 Proteus-Kulturen einer eingehenden, vergleichenden serologischen Untersuchung unterzogen.

Die Proteus-Bazillen sind gewöhnlich, wie die Coli-Bazillen, nicht als eine einheitliche Art, sondern als eine verhältnismäßig variable Bakteriengruppe betrachtet worden. Geht man bei ihrer Isolierung nicht von beliebigen, faulenden Stoffen und vom Wasser aus, sondern nur von menschlichen Exkreten, so scheinen die hier gefundenen Proteus-Stämme, in morphologischer, färberischer und fermentativer Hinsicht recht konstante Eigenschaften zu besitzen. Wenigstens gilt das für alle Stämme, die man gewinnt, indem man das farblose Wachstum auf Endo-Nährboden mit Schleierbildung als Ausgangseigenschaft benutzt. Alle von uns kulturell untersuchten Proteus-Bazillen waren bewegliche, gramnegative Stäbchen, die fakultativ anaërob wuchsen, Milchzucker und Mannit nicht zersetzten, aus Traubenzucker Gas bildeten, Gelatine verflüssigten, Lackmusmolke zunächst schwach röteten und nach 2 Tagen deutlich bläuten. In Uebereinstimmung mit allen früheren Untersuchungen, konnten wir keinerlei kulturelle Unterschiede zwischen den Fleckfieber-Proteus-Stämmen und den Vergleichskulturen feststellen.

Zur Prüfung der Agglutinabilität benutzten wir in der Regel möglichst hochwertige Sera von Fleckfieberkranken und Rekonvaleszenten. Meistens standen uns Sera zur Verfügung mit einem Titer von 1:12800, bis 1:25600; Werte, wie sie ja bei Fleckfieberkranken während und kurz nach der Entfieberung nicht selten erreicht werden. In einzelnen Fällen mußten wir uns mit Seren begnügen, die einen Titer von 1:3200 bis 1:6400 aufwiesen. Zum Vergleich haben wir das Serum einer Ziege herangezogen, die mit Proteus x 19 immunisiert war, aber nur einen Titer von 1:1600 erreicht hatte. Zur Prüfung der serologischen Zusammengehörigkeit der Vulgaris-Stämme haben wir ein Kaninchen mit einem aus Urin gezüchteten Proteus vorbehandelt. In allen Fällen wurde die Agglutination makroskopisch nach 2 Stunden bei 37° abgelesen. Liest man erst später ab, so zeigt sich oft eine recht erhebliche Nachagglutination. Um vergleichbare Werte zu erzielen, muß die Zeit von 2 Stunden möglichst genau eingehalten werden.

Die an sich äußerst erwünschten umfangreichen Tierversuche mit wechselseitiger Immunisierung mittels der verschiedenen Stämme konnten wir unter den Verhältnissen des Feldlaboratoriums nicht vornehmen. In dieser Hinsicht möchten wir uns auf die Mitteilung von H. Braun und R. Salomon (10) stützen. Braun und Salomon haben die Proteus-Stämme nach ihrem Verhalten gegenüber Kaninchenimmunserum, das von infizierten Tieren gewonnen war, in folgende Gruppen eingeteilt:

1) Proteus-Arten, die mit den Fleckfieber-Proteus-Bazillen entweder gar keine oder nur minimalste Mengen von Agglutinogen gemeinsam haben.

2) Proteus-Bakterien, die sowohl mit der ersten, wie mit der Fleckfiebergruppe in quantitativ verschiedener Menge gemeinsame Agglutinogene besitzen.

3) Fleckfieber-Proteus-Stämme.

In Uebereinstimmung mit dieser Einteilung steht das Resultat unserer serologischen Prüfung von 72 Proteus-Kulturen, die aus Stuhl und Urin von Nichtfleckfieberkranken stammten. Sämtliche Stämme gehörten den Gruppen I und II an; sie wurden also von dem Serum von Fleckfieberkranken gar nicht oder nur bei verhältnismäßig starken Konzentrationen agglutiniert. Immerhin sind unter diesen gewöhnlichen Proteus-Bazillen doch häufig Stämme, die bei einer Serumverdünnung von 1:50 noch komplett grobflockig zusammengeballt werden. Einzelne Sera von Fleckfieberkranken haben die Eigenschaft, derartige Stämme noch bis 1:100 zu agglutinieren. Das sind durchaus nicht immer die Sera, die gegenüber den x-Stämmen einen besonders hohen Titer haben. Ein Serum mit dem Titer 1:25 000 gegenüber x 19 agglutiniert manche gewöhnliche Proteus-Stämme gar nicht, die von einem anderen Serum mit dem Titer 1:1600 prompt bis 1:100 agglutiniert werden. Die Spezifität des Serums von Fleckfieberkranken ist also verschieden und unabhängig von der Konzentration seiner Agglutinine gegenüber dem Proteus x 19. In keinem Falle sahen wir eine nicht von Fleckfieberkranken stammende Proteus-Kultur, die von Fleckfieberserum weiter als bis 1:100 agglutiniert wurde.

Ein besonderes Interesse beansprucht die serologische Untersuchung der Proteus-Stämme, die aus dem Blut von Fleckfieberkranken ge-

Tabelle I.

Proteus-Stämme, die bei der bakteriologischen Untersuchung von 350 Blutproben von 260 fiebernden Fleckfieberkranken gefunden wurden.

Lfde. No.	Protokoll-No.	Art des Materials	Proteus-Rasse	Agglutination mit Fleckfieberserum
1.	4795	Blutgerinnsel	Proteus vulgaris	—
2.	4782	„	„ „	+ 1:100
3.	4783	„	„ „	—
4.	5273	„	„ x 19	+ 1:25 600
5.	5275	„	„ x 19	+ 1:12 800
6.	5985	„	„ x 2	+ 1:200
7.	6484	„	„ x 19	+ 1:25 600
8.	6415	Blut in Galle	„ x 19	+ 1:25 600
9.	7021	Blutgerinnsel	„ vulgaris	+ 1:100
10.	7404	Blut in Galle	„ x 19	+ 1:25 600
11.	7991	Blutgerinnsel	„ vulgaris	+ 1:100
12.	7992	„	„ „	+ 1:100
13.	8106	Blut in Galle	„ x 2	+ 1:400
14.	8187	Blutgerinnsel	„ vulgaris	+ 1:100
15.	8827	Blut in Galle	„ „	+ 1:50
16.	8954	„ „ „	„ x 2	+ 1:400
17.	8963	„ „ „	„ vulgaris	÷ 1:100
18.	9013	Blutgerinnsel	„ „	—
19.	9184	Blut in Galle	„ x 19	+ 1:25 600
20.	9428	Blutgerinnsel	„ x 19	+ 1:25 600

züchtet worden waren. Sämtliche Stämme wurden wiederholt mit dem Serum von verschiedenen Fleckfieberkranken auf ihre Agglutinabilität untersucht. Dabei stellte sich die wichtige Tatsache heraus, daß durchaus nicht alle Fleckfieber-Proteus-Bazillen sich serologisch von gewöhnlichen saprophytischen Proteus-Bakterien unterscheiden lassen. Von unseren 20 Proteus-Kulturen aus Fleckfieberblut wurden nur 7 von dem Serum Fleckfieberkranker hoch agglutiniert, entsprachen also dem Typus x 19 von Weil und Felix. 3 weitere Stämme zeigten Agglutinationswerte von 1 : 200—1 : 400, sind also zum Typus x 2 zu rechnen. Nicht weniger als 10 aus dem Blut von hochfiebernden Fleckfieberkranken isolierte Kulturen waren gewöhnliche Proteus-Bazillen, wurden also vom Fleckfieberserum höchstens bis zur Verdünnung 1 : 100 agglutiniert. In Tab. I haben wir die 20 aus Fleckfieberblut gewonnenen Proteus-Kulturen zusammengestellt. Dabei wurde als Agglutinationsgrenze jedesmal der höchste, mit Fleckfieberserum gefundene Titer angeführt. Das Serum, das die Stämme der laufenden No. 2, 9, 11, 14 und 17 bis 1:100 agglutinierte, beeinflußte in gleicher Weise auch Proteus-Bazillen aus Stuhl und Urin von nicht an Fleckfieber Erkrankten. Andere Sera, die gegenüber dem x 19 ebenso hochwertig waren, agglutinierten die gleichen Stämme, zum Teil nur bis 1 : 50, zum Teil auch in dieser Konzentration nicht. Diese Tatsache, daß die Spezifität des Serums Fleckfieberkranker verschieden groß ist, zeigte sich also gegenüber den Blut-Proteus-Kulturen in gleicher Weise wie gegenüber den zur Kontrolle untersuchten, rein saprophytischen Proteus-Bazillen.

Den naheliegenden Einwand, daß die nichtagglutinablen Proteus-Stämme gar nicht aus dem strömenden Blut herrühren, sondern durch sekundäre Verunreinigung der Kulturen hineingelangt seien, möchten wir auf das Bestimmteste ablehnen. Selbstverständlich haben wir bei dem ersten derartigen Befund vor allem an diese Möglichkeit gedacht und daher unser besonderes Augenmerk auf eine aseptische Blutentnahme gerichtet. Wenn eine sekundäre Verunreinigung der Blutgallekulturen mit Proteus häufig wäre, dann müßte man den gleichen Befund ja bei den zahlreichen zur Untersuchung auf Typhus eingesandten Blutproben erheben. Die Zahl von 10 „unspezifischen“ Proteus-Kulturen aus Fleckfieberblut ist aber viel zu hoch, so daß es sich hier nicht um eine Zufälligkeit handeln kann. Agglutinable x-Stämme und gewöhnliche Proteus-Stämme wurden im Blut von Fleckfieberkranken in gleicher Zahl gefunden. Da wäre es mindestens sehr gekünstelt, anzunehmen, daß nur die letzteren eine sekundäre Vereinigung der Kulturen darstellen sollen.

Von den aus dem Urin gezüchteten Proteus-Bazillen verdienen nur die agglutinablen Stämme Beachtung, da sich bei den übrigen nicht entscheiden läßt, wie weit sie aus dem Urin selbst stammen. Von den 137 aus Fleckfieberurin gezüchteten Proteus-Kulturen zeigten 16 eine höhere Agglutinabilität, als wir sie bei unseren 72 Kontrollstämmen feststellen konnten. Nur eine Kultur entsprach dem Typus x 19. 6 Stämme wurden bis 1 : 200, 6 weitere bis 1 : 400 und 3 bis 1 : 800 agglutiniert. Die Resultate sind in Tab. II zusammengestellt. Die einzige aus Urin gezüchtete x 19-Kultur verhielt sich ganz wie die gleichartigen aus Blut gewonnenen Kulturen, d. h. sie wurde vom hochwertigen Fleckfieberserum regelmäßig bis zum gleichen Endtiter wie die Original-x 19-Kul-

Tabelle II.

Agglutinabilität von 137 Proteus-Stämmen, die aus 450 Urinproben von 95 Fleckfieberkranken isoliert wurden.

Art der Proteus-Rasse		Zahl	Agglutination mit Fleckfieberserum
Proteus vulgaris	Gruppe I.	92	—
	„ II.	19	+ 1 : 50
	„ III.	10	+ 1 : 100
Proteus x 2	Gruppe I.	6	+ 1 : 200
	„ II.	6	+ 1 : 400
	„ III.	3	+ 1 : 800
Proteus x 19		1	+ 1 : 25 600

tur agglutiniert. Die x 19-Stämme sind darin, abgesehen von den durch die Beschaffenheit des Nährbodens bedingten Schwankungen, auffallend konstant. Ganz anders verhalten sich die Kulturen, die wir nach Weil und Felix zum Typus x 2 zu rechnen haben. Diese Stämme werden durch verschiedene Fleckfieberseren außerordentlich verschiedenartig beeinflußt. Das Serum mancher Fleckfieberpatienten hat keine Agglutinine für den x 2, während in anderen Fällen die x 2-Agglutination verhältnismäßig stark ist, ohne daß der Titer für den x 19 besonders hoch zu sein braucht. In Tab. III ist das Verhalten von 9 x 2-Stämmen aus

Tabelle III.

Agglutination von x 2-Stämmen aus Urin mit dem Serum von 5 verschiedenen Fleckfieberkranken.

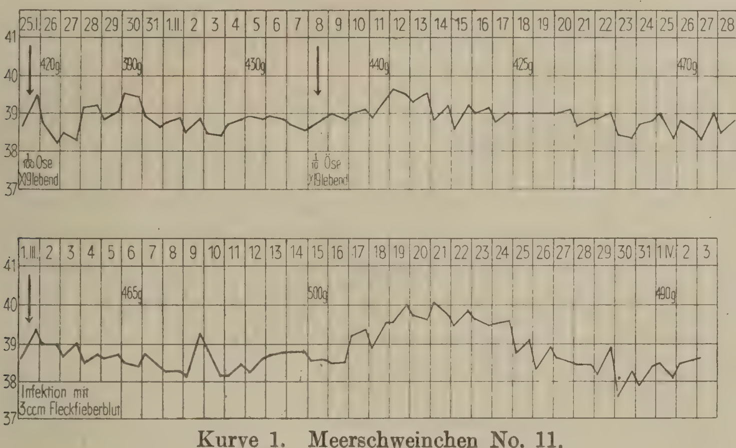
No. des Stammes	Serum I	Serum II	Serum III	Serum IV	Serum V
5a	+ 1 : 400	— 1 : 50	+ 1 : 800	+ 1 : 100	+ 1 : 100
6a	+ 1 : 400	— 1 : 50	+ 1 : 800	+ 1 : 100	+ 1 : 100
15	+ 1 : 200	—	+ 1 : 200	+ 1 : 200	+ 1 : 50
19	+ 1 : 400	— 1 : 50	+ 1 : 400	+ 1 : 100	+ 1 : 50
23 b	+ 1 : 200	—	+ 1 : 800	+ 1 : 200	+ 1 : 100
24	+ 1 : 200	—	+ 1 : 200	+ 1 : 50	+ 1 : 100
39	+ 1 : 200	—	+ 1 : 400	+ 1 : 100	+ 1 : 50
40	+ 1 : 200	—	+ 1 : 400	+ 1 : 100	+ 1 : 50
42	+ 1 : 200	— 1 : 50	+ 1 : 100	+ 1 : 100	+ 1 : 50
x 19	+ 1 : 3200	+ 1 : 25 600	+ 1 : 25 600	+ 1 : 3200	+ 1 : 25 600

Urin gegenüber dem Serum von 5 Fleckfieberfällen zusammengestellt. Beispielsweise agglutinierte das Serum I mehrere x 2-Stämme bis 1 : 400, den x 19 bis 1 : 3200. Dagegen ließ das Serum II die x 2-Stämme unbeeinflußt, während es den x 19 bis zur Verdünnung 1 : 25 600 agglutinierte. Aus diesem Verhalten der Fleckfiebersera ergibt sich, daß es von einer gewissen Willkür und Zufälligkeit abhängt, ob man einen Proteus-Stamm als Typus x 2 oder als gewöhnlichen Proteus an-

spricht. Je nach der zufälligen Beschaffenheit des Serums, wird man zu verschiedenen Resultaten kommen. Der serologische Unterschied ist eben an sich recht geringfügig. Die Agglutinabilität der x 2-Stämme ist nur 2—8mal so groß wie die der gewöhnlichen Proteus-Bakterien. Dagegen werden die Stämme von x 19 oft noch bei einer 250-fach geringeren Serumverdünnung agglutiniert. Wir glauben daher, daß zwischen den gewöhnlichen Proteus-Bazillen und dem Typus x 2 alle fließenden Uebergänge bestehen.

Aus dem Resultat unserer bakteriologischen Untersuchungen lassen sich hinsichtlich der Aetiologie der Weil-Felixschen Reaktion folgende Schlüsse ziehen:

Daß die Proteus x-Stämme die dominanten Erreger des Fleckfiebers (Friedberger) sind, ist schon aus epidemiologischen Gründen äußerst unwahrscheinlich. Wer längere Zeit in einer Fleckfiebergegend tätig gewesen ist, kann an der alleinigen Uebertragung des Fleckfiebers durch die Laus nicht mehr zweifeln. Man muß nur gesehen



Kurve 1. Meerschweinchen No. 11.

haben, wie Schwestern und Pflegepersonal von den unruhigen, delirierenden Fleckfieberkranken angespuckt, beschmutzt und gebissen werden, ohne je zu erkranken, während Aerzte und Sanitätsmannschaften in den Ortskrankenstuben häufig infiziert werden, weil hier eine vorhergehende Entlausung sämtlicher Kranken oft unmöglich ist. Die Tatsache der Uebertragung des Fleckfiebers durch die Laus spricht aber nicht absolut gegen die ätiologische Bedeutung der Proteus-Bazillen. Dagegen scheint die Unmöglichkeit der Erzeugung von Fleckfieber durch x 19-Bazillen beim Meerschweinchen ausschlaggebend zu sein. Abgesehen von den in der Literatur mitgeteilten Versuchen, Fleckfieber beim Meerschweinchen durch x 19 zu erzeugen, scheint uns folgender eigener Versuch besonders beweisend zu sein:

Meerschweinchen No. 11 wurde am 25. Jan. mit $^1/_{100}$ Oese lebender x 19-Bazillen subkutan infiziert. Das Tier hatte 3—4 Tage danach unerhebliche Temperatursteigerungen, die 39,5 nie überschritten. Am 8. Febr. wurde es noch einmal mit $^1/_{10}$ Oese lebender x 19-Kultur in der gleichen Weise gespritzt; auch diese Dosis vertrug es, ohne die für Fleckfieber charakteristische 8—10-tägige Temperaturerhöhung zu bekommen.

Natürlich mußte man bei der 2. Injektion daran denken, daß das Tier durch die vorangegangene Einspritzung immun geworden war. Daß es tatsächlich gegen das eigentliche Fleckfiebervirus aber nicht geschützt war, sollte durch die am 1. März erfolgte Nachinfektion mit virulentem Fleckfieberblut erwiesen werden. Die Nachinfektion mit 3 ccm defibrinierten Blutes eines hochfiebernden Fleckfieberkranken erfolgte 3 Wochen nach der Einspritzung der x 19-Kultur, also zu einer Zeit, zu der Immunkörper längst gebildet sein müßten. Wie die Kurve aber sehr klar zeigt, bekam das Tier am 17. März, also nach einer Inkubation von rund 14 Tagen, die für Fleckfieber charakteristische Temperaturerhöhung, die 8 Tage anhielt und dann wieder zur Norm sank. Der charakteristische Fieberverlauf nach der typischen Inkubationszeit läßt keinen Zweifel daran, daß wir es hier mit der Fleckfiebererkrankung des Meerschweinchens zu tun haben, wie sie von Nicolle, da Rocha-Lima, Plotz, Olitzky und Baehr u. a. beschrieben worden ist und auch von uns bei Gelegenheit anderer gleichzeitiger Versuche mit einem Fleckfieberimpfstoff reichlich beobachtet wurde. Das Tier bekam also ein typisches Fleckfieber, obwohl es mit x 19-Keimen vorher 2mal infiziert war. Damit scheint uns der Beweis erbracht, daß der Proteus x 19 weder der Erreger des Fleckfiebers ist, noch auch geeignete Versuchstiere gegen das Fleckfiebervirus zu immunisieren vermag.

Wenn wir die Möglichkeit ablehnen, daß Proteus x-Bazillen als dominante Erreger des Fleckfiebers in Frage kommen, so bleibt für die Erklärung der Weil-Felixschen Reaktion nur die Vorstellung übrig, daß Bazillen der Proteus-Gruppe regelmäßig als Erreger einer Mischinfektion beim Fleckfieber auftreten.

Einige Worte über das Wesen der Mischinfektion seien an dieser Stelle gestattet. Wir sprechen von einer Mischinfektion, wenn ein Mensch gleichzeitig an Typhus und Ruhr oder an Scharlach und Diphtherie erkrankt. In diesem Falle besteht zwischen beiden Erkrankungen höchstens ein epidemiologischer Zusammenhang. Im anderen Sinne findet eine Mischinfektion statt, wenn mehrere pathogene Keime gleichzeitig in eine Verwundung oder Verletzung eindringen oder wenn ein tuberkulöser oder sonstiger chronisch-geschwüriger Prozeß anderen Keimen durch die Zerstörung der schützenden Oberfläche Gelegenheit zur Sekundärinfektion bietet. In derartig grob-mechanischem Sinne können wir uns eine regelmäßige Proteus-Mischinfektion beim Fleckfieber natürlich nicht vorstellen. Man muß vielmehr annehmen, daß hier besondere biologische Zusammenhänge bestehen. Als Analogie ist von verschiedenen Autoren die Schweinepest angeführt worden. Die Schweinepest wird durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen, gleichzeitig kreist aber im Blute der kranken Tiere ein den Paratyphusbazillen kulturell ähnlicher Keim, der aber auch im Darm gesunder Schweine als Saprophyt häufig vorkommt. Als weiteren, bis zu einem gewissen Grade analogen Fall möchten wir den Scharlach erwähnen. Das Scharlachvirus ermöglicht den Mundstreptokokken regelmäßig die Ansiedelung und Vermehrung am Orte des Primäraffektes, und bei manchen Epidemien dringen die Streptokokken in mehr als $^3/_4$ der Fälle auch in die Blutbahn ein. Auch bei der Plaut-Vincentschen Angina dürften die Verhältnisse wohl so liegen, daß die fusiformen Bazillen die Bedingungen für die Vermehrung der an sich nicht pathogenen Spirochäten schaffen. Die Pneumonie der masernkranken Kinder ist fast regelmäßig durch Influenzabazillen, nicht wie zu erwarten wäre, durch Pneumokokken, bedingt. Das Wichtige an allen diesen Beispielen scheint uns das zu sein, daß diese Krankheiten nicht die Disposition für eine beliebige Mischinfektion schaffen, sondern daß in jedem Falle ein besonderer, für die betreffende Krankheit charakteristischer Keim als Mischinfektionserreger auftritt. Das deutet mit Entschiedenheit darauf hin, daß hier eine spezifische biologische Beeinflussung stattfindet, die wir uns als eine Art Symbiose vorstellen möchten. Als experimentelles Beispiel für eine derartige Symbiose kann das Verhalten der Influenzabazillen im Körper der Maus gelten. Spritzt man einer Maus intravenös Influenzabazillen ein, so erkrankt das Tier nicht und die Bazillen verschwinden, auch bei Anwendung sehr großer Mengen, wieder sehr schnell aus dem Körper. Tötet man die Maus nach 24 Stunden, so lassen sich weder mikroskopisch, noch kulturell Influenzabazillen nachweisen. Fügt man dagegen bei der intravenösen Injektion der Influenzabazillen eine geringe Menge virulenter Pneumokokken hinzu, so enthält der Ausstrich des Herzblutes und der Milz der an der Pneumokokkeninfektion gestorbenen oder nach etwa 24 Stdn. getöteten Maus in jedem Gesichtsfeld große Massen von Influenzabazillen. Die an sich für die Maus völlig apathogenen Influenzabazillen haben sich also in Symbiose mit

den Pneumokokken im Mäusekörper sehr stark vermehren können (M. Neißer). Ein Verständnis hierfür bietet die Tatsache, daß Influenzabazillen zusammen mit Pneumokokken auf gewöhnlichem Nähragar sehr gut wachsen, während sie sich auf diesem Nährboden allein ohne Hämoglobinzusatz niemals vermehren.

In Analogie zu den hier angeführten Beispielen kann man sich die Proteus-Mischinfektion beim Fleckfieber als eine Symbiose der Proteus-Bazillen mit dem Fleckfiebervirus vorstellen. Wir glauben, durch den Befund von gewöhnlichen saprophytischen Proteus-Bazillen im Blute von Fleckfieberkranken einen Beweis für diese Vorstellung beigebracht zu haben. Da die saprophytischen Proteus-Stämme bis zu einem gewissen Grade Agglutinabilität und Agglutinine mit den x-Stämmen gemeinsam haben, könnte schon das Eindringen dieser schwach agglutinierbaren Proteus-Bakterien die Produktion von Agglutininen für die hochagglutinablen x-Stämme bewirken. Die Verwandtschaft beider Rassen brauchte nicht näher zu sein, als die Verwandtschaft von Shiga-Kruse-Bazillen und Pseudodysenteriebazillen oder wie das Verhältnis von Typhus- und Paratyphusbazillen. Auch bei diesen Bakterien, die konstante Arten vorstellen, ist das Auftreten einer Mitagglutination ja häufig.

Ungeklärt bleibt die Herkunft der x-Stämme beim Fleckfieber, da diese Stämme bisher ganz ausschließlich bei Fleckfieberkranken gefunden wurden. Immerhin glauben wir, die Möglichkeit nicht völlig von der Hand weisen zu dürfen, daß auch diese Stämme gewöhnliche Saprophyten sind, die nur aus dem Gemisch der übrigen Proteus-Bazillen schwerer züchtbar sind, während sie unter dem Einfluß des Fleckfiebervirus durch eine Art biologische Auslese am leichtesten in den menschlichen Körper eindringen. Möglich erscheint die Annahme, daß die sogenannten x-Stämme ihre Agglutinabilität erst im menschlichen Körper unter dem Einfluß des Fleckfiebers gewinnen. Da zahlreiche saprophytische Proteus-Stämme gemeinsame agglutinogene Rezeptoren mit den x-Stämmen besitzen, würde es sich nur um eine quantitative Steigerung einer bereits vorhandenen Eigenschaft handeln. Für die Stämme der x 2-Gruppe ist diese Vorstellung außerordentlich naheliegend, da gezeigt werden konnte, daß hier alle fließenden Uebergänge zu den gewöhnlichen Saprophyten bestehen. Zwischen den x 2-Stämmen und den Bazillen vom Typus x 19 gibt es aber keine Uebergänge oder Zwischenformen. Hier müßte man sich die Aenderung der Agglutinabilität also im Sinne einer Mutation vorstellen. Alle diese Dinge bleiben vorläufig hypothetisch und können erst durch weitere bakteriologische Untersuchungen geklärt werden.

Zusammenfassung.

1) Bei der bakteriologischen Untersuchung des Blutes von 260 Fleckfieberkranken wurden neben Proteus-Stämmen vom Typus x 19 und x 2 auch gewöhnliche saprophytische Proteus-Bazillen gefunden.

2) Die Weil-Felixsche Reaktion ist als Ausdruck einer Proteus-Mischinfektion aufzufassen. Bei der Fleckfiebererkrankung dringen die im Darme normalerweise vorhandenen saprophytischen Proteus-

Bazillen nach Art einer Symbiose mit dem Fleckfiebervirus in den menschlichen Körper ein.

3) Zwischen den gewöhnlichen Proteus-Bazillen und den Stämmen der x-Gruppe bestehen keinerlei morphologische oder kulturelle Unterschiede.

4) Serologisch finden sich zwischen den Stämmen vom Typus x 2 und den gewöhnlichen Proteus-Bakterien fließende Uebergänge. Der Proteus x 19 ist dagegen durch seine starke Agglutinabilität prinzipiell von allen anderen Proteus-Stämmen unterscheidbar.

5) Die Frage, ob die Proteus x-Stämme auch normalerweise vorkommende, konstante Proteus-Rassen sind, oder ob sie Spielarten der übrigen Proteus-Stämme sind, die ihre hohe Agglutinabilität erst unter dem Einfluß des Fleckfiebers erwerben, mußte unentschieden gelassen werden. Immerhin konnte unter 72 Kontrollstämmen, die aus Stuhl und Urin anderer Kranken gezüchtet wurden, kein Stamm gefunden werden, der in einer höheren Verdünnung als 1 : 100 von Fleckfieberserum agglutiniert wurde.

Literatur.

1. Kolle u. Schloßberger, Med. Klin. 1917. No. 6.
2. Schürer u. Stern, München. med. Wochenschr. 1917. No. 27.
3. Friedberger, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 42—44.
4. Weil u. Felix, Wien. klin. Wochenschr. 1916. No. 2, 28, 31.
5. Dienes, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 15.
6. Gergely, Feldärztl. Beil. k. u. k. 2. Armee. 1917. No. 24.
7. Zeiss, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 39.
8. Felix, München. med. Wochenschr. 1917. No. 39.
9. Wolff, G., Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 48.
10. Braun u. Salomon, ebenda. 1918. No. 3.

Abgeschlossen 19. April 1918.

Zur Frage der Kapselbildung des Diplobacillus Morax-Axenfeld.

[Aus der Kgl. ungarischen Universitäts-Augenklinik No. II zu Budapest (Direktor: o. ö. Prof. Dr. Karl v. Hoor].)

Von Dr. **Nicolaus v. Nestlinger,**
Assistenten der Klinik.

Gelegentlich der Untersuchung von mikroskopischen Präparaten aus Sekreten verschiedener Conjunctiven, sowie bei der Untersuchung der aus diesen gemachten Reinkulturen sah ich öfters um die Diplobazillen herum, auch bei gewöhnlichen Färbungsmethoden (Karbolfuchsin 1 : 10, Methylenblau 1 : 2), sehr blaß gefärbte, kapselartige Höfe, die einer $^1/_2$ bis $^1/_3$ Dicke des Bazillus entsprachen.

Um eine Entscheidung herbeizuführen, wandten wir einerseits verschiedene Methoden an, mit denen die sogenannten Bakteriumkapseln sichtbar zu machen sind, andererseits stellten wir Versuche mit verschiedenen Kapselfärbungsmethoden an.

Aus den Untersuchungen im hängenden Tropfen war festzustellen, daß der bei etwas verdunkeltem Gesichtsfeld erscheinende oben genannte, lichtbrechende Hof den Begriff der gewöhnlichen lichtbrechenden Zonen übersteigt, indem er ausgesprochen scharfe Konturen besitzt und seine Form, die an einer Seite des Bazillus dicker, an der anderen dünner ist, auch bei den trägen molekulären Bewegungen des Bakteriums, oder wenn dieses bei Schieflagerung des Mikroskops herunterrutscht, behält.

Dasselbe ist bei der Tuschemethode zu beobachten, und zwar vielleicht besser bei etwas gesenktem Abbeschen Beleuchtungsapparat.

Von den verschiedenen Kapselfärbungsmethoden wandten wir an: die Buergersche[1]) sogenannte Serummethode, bei welcher der Grundstoff bläulich-violett, die Kapsel blaß, beinahe ungefärbt, das Bakterium selbst aber blaß bläulich ist. Es kann aber nicht in Abrede gestellt werden, daß gerade bei dieser Methode die Einwendung, daß etwaige Kunstprodukte als Kapseln sichtbar sind, nicht von der Hand zu weisen ist. Besonders geeignet sind, wie bekannt, zu solchen Vortäuschungen die Sera. Bei Anwendung dieses Buergerschen Verfahrens war die Kapsel beim Diplobacillus deutlich sichtbar, aber, im Gegensatz zu dem zur Kontrolle benutzten Pneumobacillus, wo die Kapsel in der Dicke der des Bazillus gleich, ja sogar manchmal noch breiter gewesen ist, entsprach sie nur der $^1/_2$—$^1/_3$ der Dicke des Diplobacillus. Ebenso waren mit diesem Verfahren Kapseln sichtbar bei Pneumokokken, nicht aber bei Bacterium coli.

Wir stellten Versuche mit der Ginsschen[2]) sogenannten Tuschemethode an, und zwar sowohl mit dem originellen Karbolthionin-, als auch mit dem durch uns modifizierten Karbolfuchsin (1 : 10) -Verfahren.

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 39. 1905. H. 2 u. 3.
2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911. H. 5.

Hier waren die Diplobazillen, ebenso wie die zur Kontrolle angewandten Pneumobazillen, meistens stark geschrumpft, die Kapsel war in dem gleichmäßig bläulichen, bzw. roten Grunde ungefärbt mit in der Mitte punkt- oder dünnstäbchenartigen, bläulichen, bzw. roten Streifen. Interessant war die Tatsache, daß dickere Mittelstäbchen, die der normalen Form eines Bakteriums manchmal nahekamen, eher bei den Diplobazillen zu beobachten waren.

Die Johnesche[1]) Methode, die bei Pneumobazillen eine sehr schöne Kapselfärbung gibt, führte beim Diplobacillus zu keinem Resultate, was keine ungewohnte Erscheinung ist, denn es ist allgemein bekannt, daß die Kapsel eines jeden Bakteriums mit demselben Farbstoff nicht gleich gut zu färben ist (Buerger).

Etwas mehr Aufmerksamkeit verdienen die Weidenreich-[2]), Kayser-[3]), Hammschen[4]) (kombinierten) Methoden, besonders das Hammsche[5]) sogenannte vitale Kollargolverfahren im hängenden Tropfen. Bei vorerwähntem ist deutlich eine rosa-violette Kapsel zu unterscheiden, die $^1/_3$ der Dicke des Bakteriums entspricht, und im Inneren das bläulich-violette Bakterium. An manchen Stellen ist das Bakterium sehr klein, die Kapsel aber groß. Zwei Diplobazillen sind immer in einer gemeinsamen Kapsel zusammen; an manchen Stellen findet man 4, sehr selten noch mehr in derselben Kapsel, in welchem Falle die Bazillen aber gewöhnlich sehr kurz sind. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Vermehrung der Diplobazillen auf die Weise geschieht, daß die einzelnen Individuen sich verlängern und in ihnen um diese Zeit gegen die beiden Pole hin sich stärker färbendes Chromatin sichtbar ist, was durch die Giemsa-Färbung nachzuweisen ist, und in der Mitte des Bakteriums sich eine leichte Einbuchtung zeigt. Man kann wohl sagen, daß der Bazillus nirgends vereinzelt vorkommt; auch wo dies scheinbar der Fall ist, sind bei genauer Betrachtung 2 vorhanden, was das Hauptcharakteristikum einer Diplobazillenkultur einer gleich alten Pneumobazillenkultur gegenüber ist, bei welcher solche regelmäßig doppelte Anordnungen verhältnismäßig selten sind. In der Mitte größerer (Involutions-)Formen ist das Bakterium sehr dünn, die Kapsel groß. Gut sichtbar ist letztere mit dem vollkommen eingestellten Abbeschen Beleuchtungsapparat.

Einen entscheidenden Beweis liefert das Hammsche vitale Kollargolverfahren, 10-Proz. Kollargol, mit destilliertem Wasser zu gleichen Teilen gemischt, bei welchem in dem gelblichen Grunde, hauptsächlich in den Randpartien des hängenden Tropfens, auch bei voller Belichtung, besonders gut aber bei etwas gesenktem Abbe, der mit weißlicher Kapsel umgebene, grauschwarze Bazillus gut sichtbar war, und zwar nicht nur bei jungen, sondern auch bei 3—4-tägigen Kulturen. Bei den zur Kontrolle dienenden Pneumobazillen- und Pneumokokkenkulturen waren auf diese Weise sehr schöne Kapseln zu demonstrieren, hingegen nicht bei Bacterium coli. Ich hebe dieses Verfahren besonders deswegen hervor, weil diese einfachste Herstellungsmethode in den ungarischen Lehrbüchern keine Erwähnung gefunden hat, obwohl sie be-

1) Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1894.
2) Fol. haemat. Vol. 3. 1906.
3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. H. 1.
4) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43. 1907. H. 3.
5) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 56.

sondere Aufmerksamkeit auch deshalb verdient, weil bei ihr die zum Vorschein kommende Kapsel sicher kein Kunstprodukt ist.

Die beschriebenen Kapseln waren gleich färbbar bei Loeffler- und Agarkulturen. Wir stellten Versuche mit mehr Zucker (3 Proz.) enthaltenden Nährböden an, konnten jedoch keine nennenswerte Abweichung finden. Auch in älteren (4-tägigen) Kulturen waren sie sichtbar. Es sei noch erwähnt, daß die einzelnen Diplobazillenstämme (Versuche wurden mit 7 Stämmen angestellt) sich bezüglich der Kapselbildung nicht gleich verhalten, ebenso wie die einzelnen Diplobazillenstämme auch in Kulturen kleinere Unterschiede aufweisen. Im allgemeinen kann man sagen, daß, je stärker die Neigung zum Wachstum auf gewöhnlichem 3-proz. Agar bei Zimmertemperatur gewesen ist, desto geringere Neigung zur Kapselbildung bestand.

Nach einzelnen Autoren, Morax[1]), Axenfeld[2]), besitzen die Diplobazillen keine Kapsel, andere, wie Gifford[3]), Hoffmann[4]), zur Nedden[5]), Bietti[6]), geben aber das Bestehen von Kapseln an. zur Nedden gibt an, daß sogar bei aus conjunctivalem Sekret gemachten Ausstrichpräparaten manchmal Schwierigkeiten auftauchen den Ozaena- und Friedländer-Pneumobazillen gegenüber. Er betont deswegen die jeweilige Notwendigkeit des Züchtungsversuches auf Loeffler-Serum zwecks Unterscheidung der Pneumo- und Diplobazillen. Feststellen will ich nur noch, daß, wenn der Fränkelsche Pneumokokkus oder der Streptococcus mucosus als Kapselbildner betrachtet werden, deren Kapseln bei den gewöhnlichen Färbungsverfahren gerade so zum Vorschein kommen oder nicht, wie die der in Frage stehenden Diplobazillen, der Diplobacillus Morax-Axenfeld auch ruhig den Kapselbazillen angereiht werden kann.

Hingegen muß anerkannt werden, daß auch Axenfeld recht hat, wenn er bei den direkt dem Conjunctivalsekret entnommenen Präparaten die nur selten deutlich ausgesprochene Kapsel praktisch außeracht läßt und als differentialdiagnostisches Kriterium bei den direkt aus Conjunctivalsekret gemachten Präparaten Pneumobazillen gegenüber aufstellt.

---

1) Annal. de l'Instit. Pasteur. (Nagel, Ophthalmolog. Jahresber. Bd. 27. S. 224.)
2) Lehrbuch der Augenheilkunde. 3. Aufl. 1912.
3) Ann. of Ophthalmol. Vol. 7. 1898. (Nagel, Ophthalmolog. Jahresber. Bd. 29. p. 334.)
4) Arch. f. Ophthalmolog. Bd. 48. 1899. S. 639.
5) Klin. Monatsbl. Bd. 39. 1901.
6) Ann. d'ottalmol. Vol. 28. 1899. (Nagel, Ophthalmolog. Jahresber. Bd. 30. S. 305.)

Untersuchungen an gesunden und pestkranken Schweinen über das Vorkommen des Ferkeltyphusbazillus.

Ein Beitrag zur Frage der primären Pathogenität dieses Mikroorganismus sowie des Vorkommens von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe bei Schweinen.

[Aus der Abteilung für Tierhygiene des Kaiser Wilhelms-Instituts für Landwirtschaft zu Bromberg (Leiter: Dr. W. Pfeiler).]

Von **Emil Tormann**,
prakt. Tierarzt aus Bromberg, z. Zt. Veterinär beim deutschen Beskidenkorps, Minenwerfer-Komp. 235, Res.-Division 35.

Einleitung.

Im Gegensatz zu den Feststellungen von Pfeiler und seinen Mitarbeitern (14, 15, 16, 17), welche in Ergänzung und Bestätigung der Befunde von Glässer (5) sowie Dammann und Stedefeder (2) gezeigt haben, daß es neben der durch das filtrierbare Virus erzeugten Schweinepest eine selbständige, durch einen Bazillus aus der Coli-Typhusgruppe hervorgerufene, früher für Schweinepest gehaltene, seuchenhafte Erkrankung der Ferkel, den Ferkeltyphus, gibt, steht die Lehre der Uhlenhuthschen Schule, welche, bislang wenigstens, betont hat, daß dieser von Dammann und Stedefeder als Bacillus Voldagsen bezeichnete Mikroorganismus im allgemeinen nicht anders zu bewerten sei, als der Bacillus suipestifer, der Bacillus enteritidis Gärtner und andere Bakterien, welche der Paratyphusgruppe angehören oder ihr nahestehen (19). Nach der Auffassung der Uhlenhuthschen Schule soll also der Ferkeltyphusbazillus ein gelegentlicher Bewohner des normalen Darmes sein und nur in dem durch das filtrierbare Virus geschwächten Organismus, ähnlich wie die genannten anderen Bakterien, sekundär pathogene Eigenschaften annehmen.

Bei dieser Auffassung mußte die sachliche Prüfung der Frage wünschenswert erscheinen, ob der Ferkeltyphusbazillus etwa in derselben Art, wie diese Bazillen im Darme gesunder Schweine vorkommt, bzw. im primär durch das Schweinepestvirus geschwächten Organismus sich als Sekundärbakterium ansiedeln kann.

Da bei den nachstehend geschilderten Versuchen in einer größeren Anzahl von Fällen Bazillen aus der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe isoliert worden sind, ist die Berichterstattung über diese mit Rücksicht auf die serologischen Beziehungen, die einzelne von ihnen zu den Ferkeltyphusbazillen gezeigt haben, in die Schilderung mitaufgenommen worden. Die vorliegende Arbeit bildet somit im weiteren Sinne einen Beitrag zum Vorkommen von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe überhaupt bei gesunden bzw. pestkranken Schweinen.

Literatur.

In erster Linie verdienen bei einer Besprechung der Frage unter allgemeinen Gesichtspunkten die Arbeiten von Uhlenhuth, Hübener, Xylander und Bohtz (20) Erwähnung.

Diese Autoren untersuchten den Darminhalt von 600 gesunden Mastschweinen. In 8,4 Proz. der Fälle gewannen sie Bakterien, die sie, auf Grund ihrer morpho-

logischen, biologischen bzw. biochemischen Eigenschaften, wie Beweglichkeit, Färbbarkeit, Verhalten auf der Grün- und Blauplatte, in Milch, Grünlösung, Lackmusmolke, Gelatine, Bouillon, Peptonwasser, Milch- und Traubenzuckerbouillon, sowie auf Grund ihrer Pathogenität, zur Hogcholeragruppe zählten. Vom Hogcholeraantiserum wurden diese Stämme bis zum Werte 1:2000, vom Febris gastrica- und vom Paratyphus B-Serum ebenso hoch agglutiniert, dagegen wurden sie durch Ratin- und Gärtner-Serum nicht beeinflußt.

Dammann und Stedefeder (2) verwandten für den gleichen Zweck die Dickdärme von 50 gesunden Schweinen. Sie differenzierten die Bakterien mit Hilfe von Agar-, Blau- und Grünplatten, Milch- und Traubenzuckerbouillon und Lackmusmolke. Es gelang ihnen häufig, einen Bazillus nachzuweisen, der sich biologisch und agglutinatorisch wie der Uhlenhuthsche Suipestifer verhielt. Genaueres über die Agglutination ist nicht angegeben.

Zu ähnlichen Resultaten kam Grabert (6). Es glückte ihm, bei 23 gesunden Tieren 7mal Paratyphusbazillen nachzuweisen. Er achtete bei der Untersuchung der von ihm isolierten Bazillen auf das Wachstum auf der Grün- und Blauplatte, auf Schrägagar, Gelatine und Neutralrot, sowie das Verhalten in Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon, Milch und endlich Lackmusmolke. Unter anderem isolierte er eine Kolonie b. Das mit Deszendenten dieser Kolonie hergestellte Serum agglutinierte 2 andere, bei dieser Untersuchung gefundene Stämme „Kolonie a" und „Darm II" nicht, den Stamm b dagegen bis 1000, ebenso den Institutsstamm „Sp. 9" in 1 Stunde. Das aus der Kultur „Darm II" hergestellte Serum agglutinierte die gewonnenen „Darm II", „Darm V", „Ascites-Sau" und die Institutsstämme „8" und „9" in den Verdünnungen 1:100 bis 1:800 in $^1/_2$ Stunde. Von einem mit einer großen Anzahl von Suipestifer-Stämmen hergestellten polyvalenten Institutsserum wurden „Stamm a", „Darm V" nicht, dagegen „Stamm b" und „Darm II" bis 1:4000 agglutiniert. Ein aus dem Stamme „Sp 2" hergestelltes Trockenserum agglutinierte die Kulturen „Sp 2", „H 2", „Kol. b" und „Darm V" bis zur Verdünnung 1:1000, „Darm II", „Ascites-Sau" bis 1:100. Grabert erklärte, auf Grund des Gesamtergebnisses dieser Prüfungen, daß seine Stämme sich weder morphologisch, noch kulturell, noch biochemisch vom Bacillus suipestifer unterschieden.

Heinick (8) untersuchte 23 Tiere. Zur Differenzierung prüfte er die gefundenen Bakterien auf Beweglichkeit, Färbbarkeit und Wachstum bei Luftabschluß. Er beobachtete ferner ihr Verhalten auf der Gelatineplatte und auf Kartoffeln, in Bouillon, Traubenzuckerbouillon und Milch. Auch auf Schwefelwasserstoff- und Indolbildung wurden die Stämme geprüft, sowie auf Pathogenität für Mäuse. Heinick verwandte jedoch andere wichtige differentialdiagnostische Nährböden wie Lackmusmolke, Milchzuckerbouillon und Neutralrot, nicht. Obgleich es ihm gelang, auf diese Art 33 verschiedene Bakterienstämme, darunter 13 bisher unbekannte, zu erhalten, gewann er keinen, den er als Angehörigen der Paratyphusgruppe bezeichnen konnte.

Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit der in ihnen enthaltenen Feststellungen sollen auch die Angaben von Conradi (1) eine Wiedergabe erfahren, obwohl sich seine Untersuchungen in der Hauptsache nur auf den Nachweis von Bakterien aus der Paratyphusgruppe im Muskelfleisch von Schweinen beziehen. Er fand in der Tiefe des unzerlegten Muskelfleisches von 150 gesunden Schweinen in 2 Fällen Stämme, die er als Paratyphusbakterien bezeichnete; einen gleichen Stamm gewann er einmal aus der Niere eines gesunden Tieres. Er bestimmte die Bakterien, indem er sie zunächst darauf prüfte, ob sie bei Luftabschluß wuchsen. Ihr Wachstum untersuchte er auf der Blau-, Grün- und Agarplatte. Weiter wurden diese Keime auf Beweglichkeit und Färbbarkeit geprüft. Zur serologischen Unterscheidung wurde lediglich die Probeagglutination (Serumverdünnung 1:100) mit Paratyphus- und Gärtner-Immunserum ausgeführt. Angaben über das Verhalten der Stämme gegenüber den Zuckerarten, sowie anderen für die Differenzierung der Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe wichtigen Nährböden, z. B. Lackmuslösung, fehlen in der Conradischen Arbeit.

Eigene Untersuchungen.

Für die Prüfungen wurden, außer dem vom Schlachthofe stammenden Material (gesunde Schlachtschweine), einmal Organe von kranken Schweinen, die dem Institut aus der Praxis zur Feststellung der Diagnose „Schweinepest" oder aus anderen Gründen zugegangen waren, verwandt, und 2. wurden Teile von Tieren benutzt, die von im Institut gehaltenen Pestferkeln stammten. Außer der Untersuchung von Organen toter Tiere wurden Kotproben gesunder und

kranker Tiere auf die Gegenwart von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe geprüft, um die Anwesenheit von Ferkeltyphusbazillen festzustellen.

Technik der bakteriologischen Prüfungen.

Als Ausgangsmaterial für die Untersuchungen wurden Organteile, Abschabsel aus der Schleimhaut des Darmes, sowie Darminhalt verendeter oder geschlachteter Tiere verwendet. Das Material wurde zum Zwecke der Kultivierung ausgestrichen, und zwar gelangten neben gewöhnlichen Agarplatten hauptsächlich die Lackmuslaktoseplatten nach Conradi-Drigalski (3) sowie die Fuchsinlaktoseplatten nach Endo (4), in einer Anzahl von Fällen auch die Malachitgrünplatten nach Loeffler (11) zur Anwendung. Außer dem gewöhnlichen Petri-Schalenformat wurden auch die großen Drigalski-Schalen verwandt, und zwar besonders da, wo man mit einem großen Keimgehalte des Materials rechnen mußte.

Die kulturelle Verarbeitung der Organe geschah in der Weise, daß von einer unter sterilen Kautelen angelegten, frischen Schnittfläche, nach dem Vorgehen von Pfeiler, mit der Kuppe eines Uhlenhuthschen Präzipitationsröhrchens, das in einem mit Watte verschlossenen Reagierröhrchen sterilisiert worden war, etwas Material aufgenommen und auf die Platte verstrichen wurde.

Abschabsel aus Darmschleimhaut wurden mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in solcher Flüssigkeit auf die erwähnten Platten geimpft.

Die Proben aus dem Verdauungskanal gesunder Schweine wurden aus dem hiesigen Schlachthofe bezogen und stammten von frisch geschlachteten Tieren[1]).

Zwecks Gewinnung von Kotproben lebender Tiere wurde ein desinfiziertes und sorgfältig mit sterilem Wasser gereinigtes Thermometer in den Mastdarm eingeführt. Der daran haftende Kot bildete das Material für die Bearbeitung der Platten. In den Fällen, wo nur geringe Mengen am Thermometer haften geblieben waren, wurde der ganze Endteil des Thermometers mit Bouillon abgeschwemmt.

Die Untersuchung der 24 Stunden lang bebrüteten Platten erfolgte zunächst makroskopisch. Letztere wurden sodann mikroskopisch bei 60-facher Vergrößerung untersucht zwecks Feststellung, ob nicht in verdächtige Kolonien andere unverdächtige hineingewachsen waren. Nachdem festgestellt war, daß es sich um eine Reinentwickelung beweglicher, gramnegativer Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden handelte, wurden die Bakterien auf ein Agarröhrchen abgeimpft, dessen Kulturrasen als Material für die weitere biochemische und serologische Differenzierung diente.

Bei der biochemischen Differenzierung wurde das Verhalten der in der beschriebenen Weise isolierten Stämme auf folgenden, als „bunte Reihe“ bezeichneten Nährböden geprüft:

Milchzuckerbouillon, Traubenzuckerbouillon, Lackmusmolke, Milch, Barsiekow-Lösung 1, Barsiekow-Lösung 2, Neutralrotagar, Hetsch-Lösung. Endo-Agar.

1) Für die liebenswürdige Ueberlassung dieses Materials sei auch Herrn Schlachthofdirektor Steinbach an dieser Stelle der verbindlichste Dank ausgesprochen.

Um Nachprüfern Gelegenheit zu einem genauen Vergleich zu geben, sei die Herstellung der für die Differenzierung benutzten Nährböden hierunter mitgeteilt:

I. Conradi-Drigalski-Agar.

a) 3 Pfd. fettfreies Rind- oder Pferdefleich werden mit Wasser übergossen und bis zum nächsten Tage auf Eis gestellt. Das Fleischwasser wird dann abgepreßt und nach Zusatz von 20 g Nutrose, 10 g Kochsalz und 20 g Pepton sicc. Witte 1 Stunde lang gekocht. Das Gemisch wird durch Leinwand filtriert und ihm 60 g zerkleinerter Stangenagar zugesetzt. Das Ganze wird 3 Stunden im Dampf oder 1 Stunde im Autoklaven gekocht, darauf mit 10-proz. Sodalösung bis zur schwach alkalischen Reaktion gegen Lackmuspapier umgestimmt, auf 45° abgekühlt und mit 50 ccm aufgelöstem Eiweiß tüchtig durchgeschüttelt (10 g trockenes Eiweiß auf 50 ccm Wasser). Die Mischung kommt 20 Min. in den Dampftopf und wird im Dampfe durch ein doppeltes Papierfilter gegossen.

b) Fertig bezogene Lackmuslaktoselösung von Kahlbaum (300 ccm Lackmuslösung mit 30 g Milchzucker vermischt und 15 Min. lang gekocht) wird erhitzt.

c) Die heiße Milchzucker-Lackmuslösung (b) wird zu der heißen Agarmasse hinzugesetzt und geschüttelt.

d) Zusatz von 20 ccm einer 0,1-proz. frisch bereiteten Kristallviolett b-Höchstlösung (0,1 g auf 100 ccm warmes, destilliertes, steriles Wasser) und 6 ccm einer sterilen 10-proz. Sodalösung. Darauf wird die Masse zu je 100 ccm in kleinere Kolben abgefüllt und 20 Min. sterilisiert.

II. Bouillon-Nutrose-Grün-Agar nach Loeffler.

a) 5 l Bouillon (Rind- oder Pferdefleisch, 1 Pfd. auf 2 l Wasser) werden mit 150 g feinstem Stangenagar $^1/_2$ Std. lang gekocht. In einzelnen Fällen, wenn sich der Agar schlecht löste, wurden 35 ccm Normalsalzsäure hinzugefügt, die nach dem Auflösen des Agars sofort durch 35 ccm Normalkalilauge neutralisiert wurden. Alsdann Neutralisation mit Natriumkarbonatlösung für Lackmuspapier und Zusatz von 25 ccm Normalsodalösung. Die nunmehr schwach alkalische Flüssigkeit wird aufgekocht.

b) Zu der kochend heißen Masse werden 500 ccm einer 10-proz. wässerigen Nutroselösung zugesetzt. Die Lösung wird aufgekocht, dann in $^1/_2$-Literflaschen gefüllt und an je 2 aufeinanderfolgenden Tagen in Dampf sterilisiert. Es bildet sich in den Flaschen ein ziemlich fester Bodensatz, von dem der klare Nähragar abgegossen wird.

c) Zu 100 ccm des flüssig gemachten, klaren Bouillon-Nutrose-Agars werden, nachdem er auf 50° abgekühlt ist, vor dem Gebrauch 1,5 ccm einer 0,2-proz. Lösung von Malachitgrün cristallisat. hinzugegeben.

Die Masse wird geschüttelt und in Petri-Schalen gegossen. Mit Vorteil wird der Bouillon-Nutrose-Agar, nachdem er auf 50° abgekühlt ist, zur Klärung gleichfalls mit Eiweißlösung abgezogen.

III. Fuchsinlaktoseagar nach Endo,

a) 2 l Leitungswasser werden mit 20 g Liebigs Fleischextrakt, 30 g Pepton sicc. Witte, 10 g Kochsalzlösung und 80 g Stangenagar 2 Std. im Autoklaven gekocht. Nach völliger Lösung wird die Flüssigkeit durch Watte filtriert.

b) Zu dem Filtrate setzt man 20 ccm einer 10-proz. Sodalösung, 20 g Milchzucker, 10 ccm einer 10-proz. alkoholischen (96-proz.) Fuchsinlösung, 50 ccm einer 10-proz. frisch bereiteten Natriumsulfitlösung. Nach Einstellung der schwach alkalischen Reaktion wird der Agar in Kölbchen abgefüllt und sterilisiert. Die Platten sollen bei durchfallendem Lichte farblos, bei auffallendem Lichte schwach rosa erscheinen.

IV. Nährböden der bunten Reihe.

1. Milchzuckerbouillon.
2. Traubenzuckerbouillon:

3 Proz. Milchzucker bzw. Traubenzucker werden zu gewöhnlicher Nährbouillon zugesetzt (d. h. auf 100 ccm Bouillon 3 g Zucker) und sterilisiert.

3. Lackmuslösung nach Seitz:

20 g Milchzucker, 0,4 g Traubenzucker, 0,5 g Dinatriumphosphat, 1,0 g Ammoniumsulfat, 2,0 g Natriumzitrat (3-basisch), 5,0 g Kochsalz, 0,05 g Pepton (sicc. Witte), 0,25 g Azolithmin (Kahlbaum), 1000 g destilliertes Wasser werden gemischt. Die Nährflüssigkeit soll nicht länger als $^1/_2$ Std. im Dampftopf sterilisiert werden, um die Bildung störender Mengen von Spaltungsprodukten des Milchzuckers zu vermeiden. Die Flüssigkeit muß nach dem Sterilisieren eine bläulichviolette Farbe haben.

4. Milch:
Möglichst sauber entnommene, frische Milch wird in Mengen von je 8 ccm abgefüllt und an 3 aufeinander folgenden Tagen je 15 Min. im Dampfe sterilisiert.

5. Barsiekowlösung 1:
100 ccm destilliertes Wasser, 1 g Nutrose, 0,5 g Kochsalz 2 Std. kochen, 1 g Traubenzucker hinzusetzen, 15 Min. sterilisieren, nach dem Erkalten durch Papier filtrieren lassen, 3 ccm Lackmuslösung hinzusetzen und abfüllen. Die Röhrchen an 3 aufeinander folgenden Tagen je 15 Minuten im Dampf sterilisieren.

6. Barsiekow-Lösung 2:
Die Herstellung geschieht in der Art, wie bei Barsiekow-Lösung 1, jedoch wird Milchzucker statt Traubenzucker verwandt.

7. Neutralrotagar:
1-proz. Agar wird flüssig gemacht, 0,5 Proz. Traubenzucker hinzugesetzt, das Ganze 15 Min. sterilisiert; darauf fügt man 1 Proz. einer wässerigen, kalt gesättigten, im Dampf sterilisierten Neutralrotlösung hinzu.

8. Hetsch-Lösung:
1) 100 ccm destilliertes Wasser, 1 Proz. Nutrose, 0,5 Proz. Kochsalz durch Papier filtrieren lassen, 2 Std. kochen, dann abkühlen lassen.

2) 2 Proz. Mannit, 5 Proz. Lackmuslösung 10 Min. kochen lassen; beide Lösungen, d. h. 1) und 2), läßt man auf 50° abkühlen und mischt sie; darauf füllt man sie in Reagierröhrchen ab und sterilisiert je 15 Min. im Dampf an 3 aufeinander folgenden Tagen.

9. Endo-Agar (siehe vorn).

Technik der serologischen Prüfungen.

Die Ausführung der Agglutination bei den Deszendenten einer verdächtigen Kolonie erfolgte in der Art, daß zunächst mehrere Schrägagarkulturen angelegt wurden. Die Kulturen wurden nach 12-stündigem Aufenthalt im Brutschrank abgeschwemmt. Dies geschah anfangs mit 2 ccm physiologischer Kochsalz-, später mit 0,5-proz. Karbolkochsalzlösung; zur Aufnahme der Agglutinationstestflüssigkeit wurden Röhrchen von 8 cm Höhe und $1^1/_2$ cm Durchmesser benutzt. Bei jeder Prüfung wurde eine Kontrolle angesetzt, welche nur Testflüssigkeit enthielt.

Für die Agglutinationsprüfung wurden, soweit eingehendere Untersuchungen notwendig waren, in allen Fällen folgende Sera verwandt:

1) Ferkeltyphusserum, 2) Bacillus suipestifer-Serum („alter" Suipestifer-Stamm des Instituts), 3) Paratyphus B-Serum, 4) Bacillus enteritidis Gärtner-Serum.

Das anfangs für die Versuche benutzte Ferkeltyphusserum war aus dem Institutsstamme 35 hergestellt.

Dieser war an 40 Tagen hintereinander über Agar geschickt worden; das Serum wurde vom Kaninchen gewonnen und hatte den Titer 80000. Später gebrauchte ich ein Serum, welches mit einem Stamm hergestellt worden war, der aus dem Körper eines an der Krankheit verendeten Ferkels stammte. Es wurde vom Pferde gewonnen und hatte den Titer 40000.

Das Suipestifer-Serum war aus einem Institutsstamm hergestellt worden, über dessen Herkunft hierorts nichts zu ermitteln war, da der Stamm noch aus der Amtszeit des früheren Institutsleiters stammte. Es hatte die Eigentümlichkeit, Para B-Bazillen vom Menschen garnicht, den Ferkeltyphus-, Glässer- sowie den Bacillus suipestifer Kunzendorf (siehe weiter unten) geringgradig zu beeinflussen, und stellte, wie die nachfolgenden Versuche zeigen werden, einen besonderen Typus dar. Es hatte ursprünglich den Titer 16000. Sein Wert betrug aber zur Zeit meiner Untersuchungen nur noch 8000 und ging später auf 4000 zurück. Ebenso wurden die Bazillen dieses Stammes durch die

entsprechenden Sera (Ferkeltyphus usw.) nur geringgradig beeinflußt (bis zu 1600-facher Verdünnung), Para B- und Gärtner-Sera hatten keinen Einfluß auf den Stamm.

Das Para B-Serum wurde mit Hilfe eines Stammes „Para B Greifswald" gewonnen". Der Stamm entstammte der Sammlung des Instituts und ist nach den Akten dem früheren Leiter von weiland Herrn Geheimrat Loeffler übermittelt worden. Das Serum hatte den Titer 16000.

Für die Bereitung des Gärtner-Serums diente der Stamm „Gärtner Greifswald" des Instituts. Es hatte den Titer 16000. Die Herkunft des Stammes ist die gleiche wie die bei den Para B-Bazillen.

In einem Teil der Fälle wurde auch ein Serum verwandt, das durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Bacillus suipestifer Kunzendorf gewonnen worden war. Dieser Bazillus ist ein im Bromberger Tierhygienischen Institut häufig aus pestkranken Schweinen als Sekundärbazillus gezüchteter Organismus, der die biochemischen Eigenschaften der Paratyphus B-Bazillen besitzt, agglutinatorisch aber durch sein Verhalten gegenüber Ferkeltyphusserum von dem Paratyphus B-Bazillus des Menschen sich scharf unterscheidet, im übrigen nur geringe agglutinatorische Beziehungen zu dem alten Institutstamm „Suipestifer", der an 2. Stelle für die Prüfungen verwandt worden ist, aufwies. Der Typus „Kunzendorf" entspricht, nach den Untersuchungen von Pfeiler, Standfuß, Hurler[1]), Kohlstock (14, 15, 16, 17) u. a., dem eigentlichen Suipestifer. Er ist jedenfalls als dasjenige Bakterium anzusehen, das bei pestkranken Schweinen am häufigsten gefunden wird. Auf den Widerspruch, in dem diese Feststellung zu der alten Lehre von Uhlenhuth steht, daß der Bacillus suipestifer vom Para-B-Bazillus des Menschen nicht zu unterscheiden sei, haben Pfeiler und Engelhardt (13) hingewiesen. Das Kunzendorf-Serum rührte von dem Stamm 218 des Instituts her und hatte den Titer 16000.

Endlich wurde ausnahmsweise ein Glässer-Serum für einzelne der Prüfungen benutzt. Das Serum wurde deshalb in die Prüfung mit eingezogen, weil, nach den von Uhlenhuth u. a. gemachten Mitteilungen, der Glässer-Bazillus mit dem Ferkeltyphusbazillus identisch ist. Durch weitgehende Untersuchungen im Bromberger Tierhygienischen Institute hat sich aber gezeigt, daß gewisse Unterschiede zwischen beiden Bazillen bestehen (Hurler, nicht veröffentlicht). Für die Herstellung des Glässer-Serums diente ein Institutsstamm (durch Vermittlung des Reichsgesundheitsamtes 1911 bezogen). Es war am Kaninchen bereitet worden und hatte einen Titer von 20000.

In einzelnen Fällen wurden auch noch andere Sera, wie Typhus-, Paratyphus A-Sera usw., herangezogen. Je nach den ermittelten biochemischen Verhältnissen erschienen solche Prüfungen gelegentlich angezeigt. Wo dies geschehen, ist dies besonders in der Arbeit vermerkt.

Mit Rücksicht auf die verschiedene Wertigkeit der Sera wurden die Grundverdünnungen zwischen 1 : 40 und 1 : 400 gewählt. Aus diesen Grundverdünnungen wurden die Mengen 0,4, 0,2, 0,1, 0,05, 0,04, 0,02 und 0,01 abgefüllt und durch Zugabe von je 2 ccm der Testflüssigkeit auf den für die Agglutinationsprüfung gewünschten Wert gebracht. Da-

---

1) Nicht veröffentlicht.

durch wurden beispielsweise bei einem Serum, dessen Titer 80000 betrug, aus der Grundverdünnung 1 : 400 die weiteren Verdünnungen:

0,4 = 1 : 2000, 0,2 = 1 : 4000, 0,1 = 1 : 8000, 0,05 = 1 : 16000, 0,04 = 1 : 20000, 0,02 = 1 : 40000, 0,01 = 1 : 80000

hergestellt.

Biologie des Ferkeltyphusbazillus bzw. Bacillus suipestifer Kunzendorf.

Die Schilderung der von mir ausgeführten Untersuchungen soll mit einer Aufzählung mehrerer Fälle beginnen, die sich, wie die bakteriologische Untersuchung ergab, als Ferkeltyphusfälle herausstellten. Sie sei den übrigen Mitteilungen vorausgeschickt, um zu zeigen, welches morphologische und biochemische bzw. serologische Verhalten der Bazillus hat, den ich mir bei gesunden Schweinen nachzuweisen zur Aufgabe gestellt hatte.

Untersuchungs-No. 5631.

Am 12. Dez. 1913 sandte der Besitzer B. aus. L. die Lungen, Leber, Milz, Nieren, das Herz und 5 Stücke Dickdarm eines verendeten Ferkels zur Untersuchung ein. Er hatte aus einem Bestande 59 Ferkel gekauft; 30 Stück waren ihm davon unter denselben Krankheitserscheinungen eingegangen, wie sie bei dem eingesandten Schweine aufgetreten waren. Das Alter des Tieres gab B. auf 6 Wochen an. Der Kreistierarzt hatte als Todesursache Schweinepest festgestellt.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung zeigen sich die Spitzen, Herz- und der Anhangslappen der rechten Lunge teils dunkelrot, teils leicht grau gefärbt und an diesen Stellen derb. Die Lungenlymphknoten sind wenig vergrößert und höher gerötet.

Die 5 Darmstücke sind grauweiß, wenig gerötet, stark geschwollen und fast ganz mit einer graugelben, diphtherischen Masse überzogen. An einzelnen Stellen fehlt dieser zusammenhängende Ueberzug und es liegen dort fünfpfennig- bis zweimarkstückgroße Geschwüre, etwas tiefer als die Schleimhaut. Die nächste Umgebung dieser Geschwüre ist etwa 2—5 mm breit gerötet und wallartig erhöht. Der Boden dieser Geschwüre ist mit einer graugelben, dicken, unregelmäßig rissigen, diphtherischen Masse ausgefüllt.

Das Herz, die Milz, die Leber und die Nieren zeigen keine Veränderungen.

Auf der aus Lungenlymphknoten angelegten Blauplatte wuchsen zahlreiche blaue Kolonien. Diese bestanden aus beweglichen, gramnegativen, abgerundeten Stäbchen von etwa 1,2—1,5 μ Länge und 0,5 μ Breite.

In der Agarkultur entwickelten sich tautropfenähnliche, kleine Kolonien, die allmählich zusammenflossen und einen bläulichweißen Belag bildeten.

Die Bazillen, aus denen diese Kolonie bestand, trübten Bouillon gleichmäßig.

In Peptonwasser bildete sich wenig Indol.

In Milch- ebenso wie in Traubenzuckerbouillon trat Trübung auf. In Traubenzuckerbouillon ist in den kleinen, 3,4 cm langen, 0,6 cm lichter Weite messenden, umgekehrt in den großen Reagenzgläsern stehenden Gärungsröhrchen die Flüssigkeit im oberen Teile etwa um 4 mm durch Gas verdrängt.

Lackmusmolke nach Seitz nahm einen rötlichen Schimmer an, der im Verlauf von etwa 7 Tagen in Bordeauxrot überging und diese Farbe weiterbehielt.

In Milch zeigte der Bazillus gutes Wachstum, brachte sie aber nicht zur Gerinnung, ließ sie im übrigen auch unverändert.

In Barsiekow-Lösung 1 erfolgte Rötung und Gerinnung des Nährbodens. Barsiekow-Lösung 2 wurde nicht verändert. In Neutralrotagar trat gelegentlich ganz geringe Gasbildung, niemals jedoch Fluoreszenz auf.

Agglutiniert wurde der Stamm von dem von mir beschriebenen Ferkeltyphusserum bis zu 60000, vom Glässer-Serum (Titer 20000) bis zu 20000, vom Kunzendorf-Serum bis zu 48000, vom Suipestifer-Serum bis 1200-facher Verdünnung, von Para A-Serum mit dem Titer 16000 nicht, ebenso auch von Para B-, Gärtner- und Typhusserum, jedes mit dem Titer 16000, nicht.

Der aus der Blauplatte gezüchtete Bazillus zeigte mithin die kennzeichnenden Eigenschaften des Ferkeltyphusbazillus. Der so ermittelte bakterielle Befund stand im Einklange mit den klinischen und den pathologisch-anatomischen Erhebungen. Namentlich die letzteren waren, wie fast immer beim Ferkeltyphus, so charakteristisch, daß die Diagnose mit bloßem Auge gestellt werden konnte. Der so isolierte Stamm wurde für die späteren vergleichenden Untersuchungen mit anderen Bazillen verwandt.

Untersuchungs-No. 6193.

Am 26. Febr. 1914 sandte derselbe Besitzer die Lunge, das Herz, Milz, Leber, Nieren und ein Stück Dickdarm eines zweiten verendeten Ferkels zur Untersuchung ein.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung zeigt sich das Herz ohne Veränderung.

Die Milz ist mäßig blaurot, leicht geschwollen.

Die Nieren sehen blaß aus. Die Leber ist ohne Veränderungen. In dem Dickdarmstücke befindet sich ein etwa einpfennigstückgroßes Geschwür, das von einem Schleimhautwalle umgeben ist. Der Blinddarmgrund ist fast ganz von einem grüngelben, bröckeligen Belage überzogen, der auf geschwürigen Veränderungen in der Tiefe festsitzt. Die an einzelnen Stellen sichtbare Schleimhaut ist graurot geschwollen.

Im linken Spitzen- und Herzlappen und im rechten Herzlappen der Lunge liegen bis faustgroße, speckig verhärtete Herde. Die veränderten Lungenteile erheben sich über das Niveau der unveränderten Teile. Die Lungenlymphknoten sind stark vergrößert und markig geschwollen.

In ihnen lassen sich Bakterien nachweisen, die dasselbe bakteriologische Verhalten zeigen, wie die im Falle vorher gefundenen Ferkeltyphusbazillen.

Untersuchungs-No. 6295.

Am 7. März 1914 sandte die Gutsverwaltung Gr.-B. ein Ferkel zur Untersuchung ein. Ueber das Auftreten der Krankheit wurde angegeben, daß die Ferkel im Alter von etwa 3 Wochen zu kümmern anfangen; es gehen von jeder Sau 1—2 Ferkel ein. Die Tiere, welche die Krankheit überstehen, sollen kleine, pockenähnliche Flecken bekommen, die jedoch nach kurzer Zeit verschwinden. Bei anderen Tieren tritt nur Husten auf, doch überstehen sie die Krankheit.

Die Leiche des abgemagerten Ferkels wurde auf ihren pathologisch-anatomischen Befund hin untersucht. Am Bauche an der Innenseite der Hinterschenkel finden sich mit braunem Schorfe bedeckte, bis 10-pfennigstückgroße, entzündete Stellen. Der Dünndarm zeigt vereinzelte Stellen, die ramiform gerötet sind. Der Dickdarm ist mit zahlreichen, gegen das Rectum hin konfluierenden Geschwüren von typischem Bau bedeckt. Die Geschwüre sind über die Oberfläche erhaben. Bei den älteren kann man, außer dem wallartigen Rande, ein nekrotisches Zentrum, oder besser, ein mit einer nekrotischen Pseudomembran bedecktes Zentrum unterscheiden. Der Magen ist im Grunde leicht entzündet und zeigt einzelne braune, ringförmige Vertiefungen.

Die Milz, die Leber und die Nieren zeigen keine Veränderungen. Die Lungen sind hyperämisch. Das Herz weist keine Veränderungen auf. Bei der bakteriologischen Prüfung ließen sich aus den Blauplatten, die mit Milz, Niere, Dick- und Dünndarmlymphknoten beimpft waren, Ferkeltyphusbazillen gewinnen. Der aus der Milz gewonnene Stamm bildete in Barsiekow-Lösung 1 kein Gas; sonst zeigte er auf der bunten Reihe die den Ferkeltyphusbazillen zukommenden Eigenschaften. Agglutiniert wurde er von Ferkeltyphusserum bis zu 100 000, von Glässer-Serum bis zu 10 000, von Suipestifer-, Para B- und Gärtner-Serum nicht.

Untersuchungs-No. 595/96.

Am 1. Juni 1914 sandte der Kreistierarzt P. in S. die Leichen zweier Ferkel, von denen eines bereits eröffnet war, an das Institut zur Untersuchung. In dem Begleitschreiben gab er an, daß in dem betroffenen Bestande seit etwa $^1/_4$ Jahr lediglich die Absatzferkel erkrankten und nach wochenlangem Siechtum starben. Die Saugferkel, Pölke, Mastschweine und Sauen wären durchweg gesund. Bei 2 vor etwa 8 Wochen verendeten Ferkeln konnten lediglich Veränderungen festgestellt werden, die nach Ansicht des Kreistierarztes auf „chronische Schweineseuche“ hindeuteten. Bei den eingesandten Ferkeln hatte der Kreistierarzt zum ersten Male Darmveränderungen gesehen, welche er ohne weiteres als für Schweinepest charakteristisch angesehen haben würde, wenn nicht der Verlauf und die Uebertragbarkeit der Krankheit dagegen gesprochen hätten; denn es erschien ihm ausgeschlossen, daß in einem frisch infizierten Bestande die Schweinepest sich nur unter den Absatzferkeln ausbreiten sollte. Der Kreistierarzt vermutete daher das Vorliegen einer Ferkeltyphusinfektion[1]).

1) Gegenüber dem Widerspruch, den die Pfeilersche Auffassung vom Wesen des Ferkeltyphus von seiten einzelner Autoren, die sich praktisch sowie experimentell nicht mit der Frage beschäftigt haben, gefunden hat, sei auf den Inhalt des hier wiedergegebenen Briefes aus der Praxis verwiesen, der die Sachlage auf das treffendste beleuchtet. Alle Momente, die die wissenschaftliche Abtrennung des Begriffs Ferkeltyphus von dem der Schweinepest bedingen, sind in dem Schreiben des Kreistierarztes, der den Ferkeltyphus als solchen noch nicht bzw. nur dem Namen nach kannte, treffend dargestellt.

Bei der Zerlegung wurden in den Spitzenlappen beider Lungen grauweiße bzw. gelbliche, käsige Herde festgestellt. Das Lungenfell ist beiderseits mit dem Rippenfell verwachsen, Lungenlymphknoten geschwollen, graugelb. Magenschleimhaut glasig geschwollen und diffus gerötet, einzelne punktförmige Blutungen. Dünndarmschleimhaut leicht geschwollen und graublau verfärbt. Dickdarmschleimhaut zeigt in allen Teilen zahlreiche einpfennig- bis dreimarkstückgroße, umwallte Geschwüre, die teilweise ineinander übergehen und einen diphtherischen Belag tragen. Der Grund der Geschwüre ist bröckelig, grauweiß und zeigt keine konzentrische Schichtung. Im Mastdarm sind die Geschwüre in Abheilung begriffen. Darmlymphknoten grauweiß und geschwollen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung konnten aus Milz, Nieren, Leber, Lungen und Darmlymphknoten durch Blau-, Endo- und Grünplatten Bazillen gezüchtet werden, die auf der „bunten Reihe" die für Ferkeltyphusbazillen charakteristischen Veränderungen hervorriefen. Agglutiniert wurden dieselben durch Ferkeltyphusserum bis 80000, durch Glässer-Serum 20000, vom Suipestifer-, Para B- und Gärtner-Serum dagegen nicht.

Nachdem das Verhalten des Ferkeltyphusbazillus geschildert worden ist, sollen die kennzeichnenden Merkmale des Bacillus suipestifer (Kunzendorf) mitgeteilt werden, deren Kenntnis für das Verständnis der folgenden Untersuchungen notwendig ist; auch dies soll an Hand eines typischen Falles geschehen:

Versuchsferkel No. 530

war 14 Tage unter Beobachtung gestellt und zu einem anderen Versuchsferkel hinzugesetzt worden, das mit einer Agarkultur des Bacillus suipestifer Kunzendorf subkutan infiziert worden war und Krankheitserscheinungen zeigte, die insbesondere in Durchfall bestanden.

Das Tier machte einige Zeit einen matten Eindruck, die Haut wurde schlaff, und es trat Durchfall ein. 10 Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome zeigte sich Blaufärbung der Ohren, sowie vollkommene Appetitlosigkeit. Das Tier starb nach 3-wöchiger Krankheitsdauer im abgemagerten Zustande.

Bei der Zerlegung wurden, außer der erwähnten Blaufärbung der Ohren, auf der Haut schwarze, pockenähnliche Flecken ermittelt, die am Rücken besonders stark auftraten.

Die Blutgefäße des Herzens waren prall gefüllt. Die Rachenmandeln sind von diphtherischen Auflagerungen bedeckt. In der rechten Lunge finden sich am scharfen Rande Stellen, die die sogenannte schlaffe Hepatisation zeigen. Das Zwischengewebe der Leber ist verdickt, die Milz nur wenig geschwollen, der Magen ist im Fundusteil diffus gerötet, Zwölffinger- und Leerdarm stellenweise ramiform gerötet. Die Schleimhaut ist hier auf der Höhe der Falten an einzelnen Stellen blutig durchtränkt, die des Blind- und Dünndarmes mit eng aneinander liegenden hirsekorngroßen, diphtherischen Herden übersät.

Die Darmlymphknoten sind stark geschwollen, die Gefäße des Gekröses mit viel Blut gefüllt. Auf der Blauplatte, die mit Material aus Leber, Niere und Lunge beimpft worden war, ließen sich Bakterien gewinnen, die blaue Kolonien von 1 mm Durchmesser bildeten; die entsprechenden Kolonien der Grünplatte zeigten in 48 Stunden Entfärbung des Nährbodens. Die Kolonien bestanden aus beweglichen, gramnegativen, abgerundeten Stäbchen, die ungefähr die gleiche Länge und Größe hatten, wie sie für die Ferkeltyphusbazillen vorher angegeben worden sind. Auf der Agarkultur bildete der Bazillus in 24 Stunden hirsekorngroße Kolonien, die weißlich-grau, flach, rundlich und scharf begrenzt erschienen; bei durchscheinendem Lichte sahen sie etwas bläulich bzw. leicht irisierend aus. Bouillon wurde in 24 Stunden diffus getrübt. Milchzuckerbouillon wurde nicht zur Vergärung gebracht, bei Traubenzuckerbouillon trat diese unter Bildung von Kohlensäure und Wasserstoff ein. In Lackmusmolkeersatzlösung nach Seitz erfolgte anfangs Rötung; etwa vom 3. Tage an trat Umschlag in Blau ein. Milch wurde nicht verändert. In Barsiekow-Lösung 1 trat Säuerung und demzufolge Rötung und Gerinnung ein. Barsiekow-Lösung 2 wurde nicht verändert. In Neutralrotagar wurde Gas gebildet und Fluoreszenz hervorgerufen. In Hetsch-Lösung trat unter Gasbildung Rötung und Gerinnung ein; die Reaktion wurde sauer. Endo-Agar blieb unverändert oder nahm einen leicht rosa Farbton an. Auf der „bunten Reihe" zeigte der Stamm mithin die kennzeichnenden biochemischen Eigenschaften der Paratyphus B-Bazillen.

Von Ferkeltyphusserum wurden die oben beschriebenen Bazillen bis zu 80000-facher, von Suipestifer-Serum bis zu 4000-facher, von Para B-Serum bis zu 1600-facher, von Gärtner-Serum garnicht und von Kunzendorf-Serum bis zu 16000-facher Verdünnung agglutiniert. Sie

gehören somit im System der Coli-Typhusgruppe zu jenen Bazillen, die von Pfeiler und Engelhardt (13), Standfuß (17) u. a. als Bacillus suipestifer Kunzendorf bezeichnet werden.

Nunmehr folge die Schilderung der Versuche zum Nachweise des Ferkeltyphusbazillus als eventuellen Bewohners des gesunden Darmes bei Schlachtschweinen, bzw. als Sekundärbakterie bei mit Viruspest behafteten Tieren.

Untersuchungen an gesunden Tieren.

Bei insgesamt 226 geschlachteten Tieren wurde Magen- bzw. Darminhalt aus den einzelnen Abschnitten untersucht. Außerdem wurden bei 6 lebenden, gesunden Vorratsferkeln des Institutes Kotproben geprüft. Im ganzen sind also Proben von 232 Tieren zur Untersuchung gekommen. In 69 der Fälle wurden bakteriologische Untersuchungen vom Inhalt verschiedener Darmabschnitte einzelner Schweine vorgenommen. Nur in 5 von allen Fällen wurden Bakterien ermittelt, welche näher geprüft werden mußten. Die betreffenden Bazillen zeigten das biochemische Verhalten der Paratyphus B- bzw. Gärtner-Bazillen. Es handelte sich dabei um die Fälle: Schlachttier 10, 53, 63, 117 und 175. Die an diesen Stämmen ermittelten Besonderheiten seien hiermit aufgeführt:

Schlachttier 10.

Gesundes Schwein, die Probe stammt aus dem Grimmdarme.

Blauplatte: Mehrere blaue neben zahlreichen roten Kolonien. Grünplatte: Neben zahlreichen grünwachsenden vereinzelte gelbe Kolonien.

Die weitere Prüfung ergibt, daß es sich um ein gramnegatives, bewegliches Stäbchen handelt. Mit Rücksicht hierauf wird die biochemische Differenzierung vorgenommen:

Datum	Milchzuckerbouill.	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow-Lösung 1	Barsiekow-Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
14. 11.	Trübung	Trübung, mittelst. Gasbildg.	Rötung	o. V.	Rötung, Gerinnung	o. V.	Gasbildung	Rötung, Trübung, geringe Gasbildg.	o. V.
15. 11.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
16. 11.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
17. 11.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
20. 11.	„	„	blau	„	„	„	Fluoreszenz trat nicht ein	„	—

Nachdem so das biochemische Verhalten des Stammes festgestellt worden war, wurde er agglutinatorisch geprüft und zwar, da der Stamm weder durch Ferkeltyphus-, noch Para B-, bzw. Gärtner-Serum angegriffen wurde, auch noch mit dem vordem erwähnten Suipestifer-Serum des Institutes.

Auch durch dieses wurde er nicht beeinflußt. Er stellte somit einen nichtagglutinablen Typus von Bazillen dar, die nach der heute geltenden Anschauung und auf Grund ihrer biochemischen Eigenschaften in die Paratyphusgruppe gestellt werden.

Schlachttier 53.

Gesundes Schwein, die Probe stammte aus dem Magen.

Blauplatte: Zahlreiche durchscheinende Kolonien neben 4 roten. Grünplatte: Grüne und gelbe Kolonien in geringer Zahl. Unbeweglicher, gramnegativer Bazillus mit abgerundeten Enden, daher weitere biochemische Prüfung:

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
13. 11.	Trübung	Trübung, starke Gasbildg.	Rötung	o. V.	Rötung, Gerinnung	o. V.	Gasbildung	Rötung, geringe Gasbildg., Trübung	o. V.
14. 11.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	Gerinnung	dgl.
15. 11.	„	„	„	„	„	„	„	dgl.	„
16. 11.	„	„	blau	„	„	„	„	„	„
19. 11.	„	„	„	„	„	„	„	„	„

Somit wurde auch dieser Stamm biochemisch als in die Paratyphus-Gärtner-Gruppe gehörig festgestellt. Agglutinatorisch war er durch die 4 verwandten Sera ebensowenig, wie der Stamm Schlachttier 10, zu beeinflussen.

Schlachttier 63.

Gesundes Schwein, Probe aus dem Mastdarme.

Blauplatte: Eine blau erscheinende Kolonie neben mehreren roten. Grünplatte: Steril.

Das aus der Blauplatte abgeimpfte Bakterium stellt ein schwach bewegliches, gramnegatives Kurzstäbchen dar; die biochemische Differenzierung zeigte das folgende Verhalten:

Datum	Michzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
21. 11.	Trübung	Trübung, mittlere Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung	o. V.	o. V.	Rötung, Trübung, geringe Gasbildung	leicht rosarot
22. 11.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl. Gerinnung	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
23. 11.	„	„	„	„	dgl.	„	„	„	„
24. 11.	„	„	blau	„	„	„	„	„	„
27. 11.	„	„	„	„	„	„	Gasbildung	„ Gerinnung	„

Serologisch verhält sich der Stamm ebenso, wie die aus den Schlachttieren 10 und 53 isolierten.

Schlachttier 117.

Gesundes Schwein, Probe aus dem Mastdarme.

Blauplatte: Einige verdächtige blaue Kolonien neben sehr vielen roten. Grünplatte: Zahlreiche grüne Kolonien.

Eine der blauen Kolonien wird weiterverfolgt; aus ihr werden gramnegative, unbewegliche, abgerundete Stäbchen isoliert, die folgendes Verhalten auf der bunten Reihe zeigen:

Datum	Milchzucker bouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow-Lösung 1	Barsiekow-Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
8. 12.	o. V.	Trübung, mittelst. Gasbildung	o. V.	o. V.	Rötung, Trübung	o. V.	Gasbildung	Rötung, Gerinnung, geringe Gasbildung	o. V.
9. 12.	dgl.	dgl.	Rötung	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
10. 12.	"	"	"	"	"	"	"	"	"
11. 12.	"	"	"	"	" Gerinnung	"	"	"	"
14. 12.	"	"	blau	"	dgl.	"	"	"	"
21. 12.	"	"	"	"	"	"	"	"	"

Die Agglutination gab, nach 2 und 24 Stunden beurteilt, folgende Werte:

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
Ferkeltyphusserum	—	4000
Suipestifer-Serum	800	4000
Para B-Serum	1500	4000
Gärtner-Serum	—	—

Nach 24 Stunden ergaben sich also wesentlich höhere Agglutinationswerte. Der Bazillus zeigte zunächst nur serologische Beziehungen gegenüber Para B- und Suipestifer-Serum, durch die er etwa gleich hoch beeinflußt wurde. Bei längerer Einwirkung der Serumverdünnung auf die Testflüssigkeit traten diese Beziehungen wesentlich stärker

Schlachttier 175.

Gesundes Schwein, die Probe stammte aus dem Grimmdarme.

Blauplatte: 2 durchscheinende, blaue Kolonien neben vielen roten. Grünplatte: Wenige grünliche, sehr zarte Kolonien. Die auf der Blauplatte gewachsenen Kolonien bestehen aus gramnegativen, beweglichen Stäbchen vom Typus der Coli-Bazillen. Sie zeigen biochemisch folgende Eigenschaften:

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow-Lösung 1	Barsiekow-Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
20. 12.	o. V.	Trübung, mittelst. Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung	Rötung	Gasbildung	Rötung, Trübung, geringe Gasbildung	o. V.
21. 12.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
22. 12.	"	"	"	"	" Gerinnung	"	" Fluoreszenz	"	"
23. 12.	"	"	"	"	dgl.	"	dgl.	Gerinnung	"
26. 12.	"	"	blauer Schein	"	"	"	"	"	"
2. 1.	"	"	dgl.	"	"	"	"	"	"

hervor, auch wurde der Stamm jetzt in gleicher Stärke (4000-fach) durch Ferkeltyphus- und Para B-Serum angegriffen. Er stellte somit einen Uebergangstypus zwischen dem Bacillus paratyphosus hominis und dem Bacillus suipestifer Kunzendorf von Pfeiler und Engelhardt (13) dar.

Die Bazillen verhalten sich mithin wie die Paratyphus B- bzw. Gärtner-Bazillen. Agglutinatorisch zeigen sie nach 2 Stunden keine Beziehungen zu den für die Prüfung verwandten Seren; nach 24 Stunden werden sie geringgradig durch Gärtner-Serum agglutiniert.

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
Ferkeltyphusserum	—	—
Suipestifer-Serum	—	—
Para B-Serum	—	—
Gärtner-Serum	—	800

Außer diesem biochemisch genau charakterisierten Typus wurden in 5 weiteren Fällen (Schlachttiere 32, 119, 122, 123, 226) noch Paratyphus-ähnliche Bazillen isoliert, von denen nur für einen die genaueren Eigenschaften angeführt werden sollen, da sie, streng genommen, in die Gruppe der zu prüfenden Bazillen nicht gehörten.

Schlachttier 119.

Probe aus dem Mageninhalte eines gesunden Schweines.

Blauplatte: Zahlreiche rote Kolonien; dazwischen wenige blaue. Grünplatte: Mehrere grüne Kolonien.

Das Blauplattenbakterium ist ein schwach bewegliches, gramnegatives Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden.

Seine biochemische Differenzierung ergab das folgende Verhalten:

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow-Lösung 1	Barsiekow-Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
3. 12.	o. V.	mittelst. Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung	o. V.	Gasbildung	Rötung Gerinnung, Gasbildung	o. V.
10. 12.	dgl.	dgl.	„	dgl.	Gerinnung	dgl.	dgl.	Gerinnung	dgl.
11. 12.	„	„	„	„	dgl.	„	„	dgl.	„
12. 12.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
15. 12.	„	„	bläulicher Schimmer	„	„	„	Fluoreszenz	„	„
21. 12.	„	„	dgl.	„	„	„	dgl.	„	„
27. 12.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
3. 1.	„	„	rot	„	„	„	„	„	„
10. 1.	„	„	„	„	„	„	„	„	„

Die Agglutination zeigte die Werte:

Ferkeltyphusserum	—
Suipestifer-Serum	—
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—

Zusammenfassung.

Die vorstehenden Untersuchungen haben zu dem Ergebnis geführt, daß zwar, wie dies auch anderen Autoren gelungen ist, bei gesunden Schlachtschweinen im Darme Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe, Ferkeltyphusbazillen aber bemerkenswerterweise in keinem Falle nachzuweisen waren. Die Zahl der Paratyphus B-verdächtigen Fälle beträgt, auf die Gesamtzahl der Untersuchungsfälle berechnet, 4,3 Proz. Von diesen 10 Fällen sind 5 auszusondern, da die gefundenen Bakterien nicht das charakteristische biochemische Verhalten der Bakterien dieser Gruppe zeigen; es bleiben also insgesamt nur 2,2 Proz. von biochemisch als Para B-Bazillen anzusprechenden Bakterien übrig. Auch von diesen zeigen 3 Stämme nicht das Charakteristikum, den Neutralrotagar unter Fluoreszenz anzugreifen; lediglich Gasbildung wurde beobachtet. Nur einer dieser Stämme wird durch agglutinierende Sera beeinflußt, und zwar im Verhältnis zum Titerwerte auch nur niedrig. Somit ist, im Gegensatz zu den Feststellungen der meisten Autoren, was als Nebenergebnis bei diesen Untersuchungen festgestellt worden ist, in Bromberg nur bei 0,4 Proz. der Fälle bei gesunden Schlachtschweinen der Nachweis von Bakterien gelungen, die man mit größerer Berechtigung in die Paratyphus-Gärtner-Gruppe stellen kann.

Die Para B-Funde bei gesunden Schlachttieren dürften im Sinne der Behauptung Uhlenhuths zu deuten sein, daß der Bacillus suipestifer auch im Darme gesunder Schlachttiere vorkommt. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen aber, daß die indirekt ausgesprochene Behauptung, auch Ferkeltyphusbazillen seien, wie der Bacillus suipestifer Uhlenhuth, ein Bewohner des normalen Darmes, nach meinen Untersuchungen der Grundlage entbehrt.

II. Untersuchungen an kranken Tieren.

Nunmehr folge die Schilderung der Versuche zum Nachweise des Ferkeltyphusbazillus als einer Sekundärbakterie bei mit Viruspest behafteten Schweinen.

Für diese Untersuchungen dienten 75 an Pest und 12 an anderen Krankheiten eingegangene Tiere bzw. ihre Organe.

Die bei den einzelnen Tieren erhobenen Befunde sind in der folgenden Darstellung unter zusammenfassenden Gesichtspunkten geordnet, und zwar derart, daß

1) zunächst ein Fall beschrieben werden wird, in dem Bazillen isoliert wurden, die, nach dem Verhalten auf der bunten Reihe, in die Paratyphus-Gärtner-Gruppe gestellt werden müßten, agglutinatorisch aber nicht beeinflußt wurden. Dieser Typus entspricht den auch bei gesunden Schweinen vorgefundenen Bazillen (vgl. unter I die Fälle 10, 53, 63).

2) Daran schließt sich die Beschreibung der Fälle, aus denen Bakterien gezüchtet wurden, die eine geringgradige Agglutinabilität gegenüber dem einen oder anderen Serum zeigen, aber nicht einen ausgesprochenen Typus darstellen (Fall 243, 245, 345, 361, 363, 364, 451).

3) Es folgt ein Fall, in dem ein Bazillus gewonnen wurde, der dem Typus Suipestifer „alt“ entspricht, ohne indessen die sonst an dem

Stamme beobachteten Beziehungen zu den Para B-Bazillen des Menschen zu zeigen (Untersuchungs-No. 209).

4) Den größten Teil der Fälle mit Befunden von Bazillen, die wegen ihres Verhaltens auf den bunten Platten, bzw. bei der Probeagglutination verfolgt werden mußten, bildet die 4. Gruppe. Alle diese Bazillen sind dadurch ausgezeichnet, daß sie in sehr deutlicher Weise durch das Suipestifer-Kunzendorf- bzw. Ferkeltyphusserum beeinflußt werden. Das Weitere soll bei der Besprechung dieser Gruppe mitgeteilt werden.

5) Endlich ist noch 1 Stamm zu erwähnen, der, bei Wachstum wie ein Paratyphusbazillus, durch Ferkeltyphusserum nur geringgradig, dagegen durch Glässer-Serum stark beeinflußt wurde, sowie

6) 3 Stämme, die ein ferkeltyphusähnliches Wachstum zeigten, bei der Probeagglutination aber durch das entsprechende Serum nicht beeinflußt wurden.

Aufführung der Untersuchungsfälle an kranken Tieren in obiger Gruppierung.

Versuchsferkel 577.

Mit Impfstoff des Serumwerkes Krafft gegen Schweinepest immunisiert und am 22. Dez. 1913 zu einem schweinepestkranken Ferkel gesetzt. Das Tier verscheidet bereits am 31. Dez.

Der Zerlegungsbefund ist kurz folgender:

Die Lunge weist zahllose Blutpunkte auf, die Milz ist geringgradig geschwollen, Leber und Nieren sind blutreich. Die Schleimhaut des Magens ist im Fundusteile ziegelrot, die des Dünndarmes leicht geschwollen und gerötet. Die Schwellung erstreckt sich auf den Dickdarm, der an einzelnen Stellen Rötung aufweist. Die Darmlymphknoten sehen hellziegelrot aus.

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
7. 1.	o. V.	Trübung mittelst. Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung, geringe Gasbild.	o. V.	Gasbildung	Rötung, geringe Gasbildung	o. V.
8. 1.	„	dgl.	bläulich	dgl.	dgl. Gerinnung	dgl.	dgl.	Trübung	dgl.
9. 1.	„	„	vollblau	„	dgl.	„	„	„	„
10. 1.	„	„	dgl.	„	„	„	„	„	„
13. 1.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
20. 1.	„	„	„	„	„	„	Fluoresz. dgl.	„	„

Serologisch verhielt sich der Stamm, wie folgt:

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
Ferkeltyphusserum	—	—
Suipestifer-Serum	—	—
Para B-Serum	—	—
Gärtner-Serum	—	—
Glässer-Serum	—	—
Kunzendorf-Serum	—	—

Blauplatten: Aus Milz, Darm, Nieren, Leber sehr viele blaue und rote Kolonien. Endo-Platte: Aus Milz, Leber, Nieren, Darm rote Kolonien in großer Zahl, einige weißliche.

Aus der Blauplatte wurde ein bewegliches, gramnegatives, abgerundetes Stäbchen isoliert, das die in Tabelle S. 546 angegebenen biochemischen Eigenschaften hatte:

Der Bazillus stellte somit einen nichtagglutinablen Mikroorganismus aus der Paratyphus B- bzw. Gärtner-Gruppe dar. Er ist, wie bereits erwähnt, den bei gesunden Schlachtschweinen gefundenen Bazillen vom gleichen Verhalten an die Seite zu stellen.

Versuchsferkel 243.

Das Tier wurde mit sterilem Schweinepestfiltrat am 20. Aug. 1913 gespritzt; Durchfall, Abmagerung. Tod am 30. Sept.

Bei der Zerlegung ergab sich: Blaurote Verfärbung der äußeren Haut und der Ohren. Unter dem Lungenfell und dem Epicard, sowie in den Nieren finden sich Blutungen. An einzelnen Stellen der entzündlich geschwollenen Schleimhaut des Magens graubraune, diphtherische Beläge. Im Dickdarm, neben Rötung auf der Höhe der Falten, markstückgroße, gegen die Umgegend scharf abgesetzte, konzentrisch geschichtete, diphtherisch-nekrotische Herde,

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Niere blaue Kolonien, wenige rote. Grünplatte: Aus Milz sehr kleine, grüne Kolonien in geringer Zahl.

Aus der Blauplatte wurde ein bewegliches, gramnegatives, abgerundetes Stäbchen gewonnen. Es hatte die biochemischen Eigenschaften:

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
11. 11.	Trübung	Trübung, mittlere Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung	o. V.	Gasbildung	Rötung, Trübung	o. V.
12. 11.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	geringe Gasbildung	dgl.
13. 11.	„	„	„	„	„	„	„	dgl.	„
14. 11.	„	„	„	„	„	„	„	„	„
17. 11.	„	„	„	„	„ Gerinng.	„	„	„ Gerinng.	„
24. 11.	„	„	vollblau	„	dgl.	„	„ Fluoresz.	dgl.	„

Serologisch verhielt es sich folgendermaßen:

Ferkeltyphusserum	—
Suipestifer-Serum	800
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—

Der Bazillus ist somit als ein geringgradig durch das Suipestifer-Serum „alt“ zu beeinflussender Mikroorganismus mit den biochemischen Eigenschaften der Para B-Bazillen anzusehen.

Versuchsferkel 245.

Wurde mit sterilem Schweinepestfiltrate am 9. Juli 1913 subkutan gespritzt. Abmagerung, Tod am 3. Sept.

Zerlegungsbefund: Auf der Hautoberfläche einige linsen- bis 5-pfennigstückgroße, ekzematöse Stellen. Die Schleimhaut des Dünndarmes gefältelt, teils stark gerötet. Dickdarmschleimhaut hochgradig geschwollen. Im Blind- und Grimmdarme einzelne 5-pfennigstückgroße Geschwüre, die durch einen schwachen, gelblichen Saum von der umgebenden Schleimhaut abgegrenzt sind; der Grund der Geschwüre ist teils glatt, teils mit eingetrockneten Gewebsresten bedeckt. Darmlymphknoten gerötet und ge-

schwollen. In der Rindenschicht der Nieren, ebenso unter dem Lungenfell, punktförmige Blutungen; im Herzbeutel eine geringe Menge seröser Flüssigkeit.

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Darmlymphknoten mehrere rote und blaue Kolonien. Grünplatte: Aus Milz und Leber wenige grünlichgelbe Kolonien.

Die blauen Kolonien bestanden aus beweglichen, gramnegativen, abgerundeten Stäbchen, die die folgenden biochemischen Eigenschaften hatten:

Datum	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Agar
14. 11.	Trübung	Trübung, mittelst. Gasbildung	Rötung	o. V.	Rötung, Gerinnung	o. V.	Gasbildung	Rötung, Trübung, geringe Gasbildung	o. V.
15. 11.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
16. 11.	"	"	"	"	"	"	"	"	"
17. 11.	"	"	"	"	"	"	"	" Gerinng.	"
26. 11.	"	"	"	"	"	"	"	dgl.	"
27. 11.	"	"	Vollblau	"	"	"	"	"	"

Serologisches Verhalten:

Ferkeltyphusserum	4000
Suipestifer-Serum	—
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—

Die Bazillen zeigen somit das biochemische Verhalten der Paratyphus-Gärtner-Bazillen, werden aber durch die entsprechenden Sera nicht agglutiniert. Anscheinend liegen serologische Beziehungen zu den Ferkeltyphusbazillen vor, die jedoch, mit Rücksicht auf den höheren Titer des Ferkeltyphusserums, nicht besonders weitgehend zu bewerten sind. Der Bazillus ist deshalb nicht in die Gruppe der durch Ferkeltyphusserum beeinflußbaren Suipestifer-Kunzendorf Bazillen gestellt worden.

Versuchsferkel 345.

Am 5. Aug. 1913 in den Stall zu dem pestkranken Tiere No. 346 gesetzt. Abmagerung, Conjunctivitis, verendet am 16. Aug.

Zerlegungsbefund: Hautoberfläche grindartiges Ekzem. Die Schleimhaut des Magens, des Dick- und Dünndarmes gerötet und geschwollen, ebenso die zugehörigen Lymphknoten. Blutungen unter dem Lungenfell.

Blauplatte: Kleine, blaue Kolonien aus Mastdarminhalt. Grünplatte: Steril. Die auf der Blauplatte gewachsenen Mikroorganismen bestehen aus gramnegativen, beweglichen, abgerundeten Stäbchen.

Biochemisches Verhalten: Das gleiche, wie bei Stamm 245, nur daß bei 3-tägiger Bebrütung im Neutralrotagar Fluoreszenz auftrat.

Serologisches Verhalten:

	Nach 2 Stunden	Nach 24 Stunden
Ferkeltyphusserum	1000	4000
Suipestifer-Serum	800 ±	3000
Para-B-Serum	800 ±	3000
Gärtner-Serum	—	—

Es handelt sich in dem vorliegenden Falle wiederum um einen Repräsentanten der Paratyphus-Gärtner-Gruppe, der nur geringgradig

durch Para B- und in gleich starker Weise durch Suipestifer-Serum „alt" beeinflußt wird. Etwas höhere Agglutinationswerte wurden bei Verwendung von Ferkeltyphusserum erzielt, doch dürfte dies auf den höheren Wert dieses Serums zurückzuführen sein, so daß nähere verwandtschaftliche Beziehungen des Stammes zu den Ferkeltyphusbazillen auf Grund des agglutinatorischen Verhaltens nicht angenommen werden können.

Versuchsferkel 361:

Am 8. Aug. bzw. 23. Aug. 1913 gegen Schweinepest- und Kunzendorf-Infektion immunisiert (Schweinepestserum 10 ccm, Vakzine I 2 ccm, Kunzendorf-Vakzine 10 ccm, Schweinepest-Vakzine II 3 ccm). Am 4. Sept. in den Schweinepeststall gebracht. Am 21. Sept. nach Abmagerung plötzlich verendet.

Zerlegung: Haut blaurot verfärbt. Fundusteil des Magens verwaschene Rötung, mehrere linsengroße Schleimhautdefekte, Dünndarmschleimhaut stellenweise gerötet, ebenso die des Grimmdarmes. Follikel in letzterem geschwollen, kleine, stecknadelkopfgroße Knötchen darstellend, die durchsichtig erscheinen. Im Zentrum der Knötchen Löcher mit gelbgrünem Grunde. Darmlymphknoten gerötet und geschwollen. Auf der Oberfläche der Mark- und Rindenschicht der Nieren Blutungen. Blutungen unter dem Lungenfell.

Die bakteriologische Untersuchung, die mit Rücksicht auf den durch den plötzlichen Tod bedingten Rotlaufverdacht ausgeführt worden war, ergab das Vorhandensein von Rotlaufbazillen. Außerdem wurden die Organe für die im Rahmen unserer Aufgabe notwendigen Prüfungen verwandt.

Blauplatten: Aus Darmlymphknoten und Leber blaue Kolonien. Grünplatte I: Grünlich-weiße Kolonien.

Das aus einer der blauen Kolonien isolierte, gramnegative, bewegliche, abgerundete Stäbchen hat die gleichen biochemischen Eigenschaften wie Stamm 245 gezeigt, agglutinatorisch dagegen verhält sich der Bazillus wie Stamm 243.

Versuchsferkel 363:

Wurde am 8. Aug. bzw. 23. Aug. 1913 wie Ferkel 361 immunisiert und am 4. Sept. in den Schweinepeststall gesetzt. 27. Sept. Abmagerung, schwankender Gang, verendet am 6. Okt. 1913.

Zerlegungsbefund: Blaurote Ohren, in der Bauchhöhle etwa $^1/_2$ l seröser Flüssigkeit, alle Bauchorgane mit gelblich-fibrinösem Belage bedeckt. Die Schleimhaut des Magens ist hochgradig geschwollen und gerötet; im Cardiateile stecknadelkopfgroße Blutungen. Dünndarmschleimhaut stellenweise stark gerötet, im ganzen gefältelt; Schleimhaut des Dickdarmes stahlblau, streifenartige Rötung auf ihr. Im Blinddarmgrunde diphtherische Auflagerungen und bis 5-pfennigstückgroße Boutons. Auf der Mastdarmschleimhaut diphtherische Beläge. Blutungen unter dem Lungenfell und im Herzmuskel.

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Niere, Darmlymphknoten viele rote Kolonien. Grünplatte: Grüne und gelbe Kolonien in großer Zahl. Aus den gelben wurde ein bewegliches, gramnegatives, abgerundetes Stäbchen isoliert.

Der Stamm zeigte in kultureller Beziehung die gleichen Eigenschaften wie der vorher geschilderte, nur daß in Barsiekow-Lösung 1 keine Gerinnung auftrat. Auch agglutinatorisch ist er mit dem des Falles 361 als übereinstimmend zu betrachten, da er durch das Suipestifer-Serum „alt" in 1600-facher Verdünnung agglutiniert wird. Hervorgehoben sei, daß beide Ferkel die gleiche Bucht bewohnt haben und ihre Infektion von demselben schweinepestkranken Tiere bezogen haben. Daher dürfte sich der übereinstimmende Sekundärbazillenbefund erklären lassen.

Versuchsferkel 364:

Am 28. Aug. 1913 in den Schweinepeststall des Instituts gebracht, nachdem es am 8. Aug. mit Suipestifer-Kunzendorf-Vakzine 10 ccm geimpft worden war. Abmagerung, Appetitlosigkeit, struppiges Haar, Durchfall; geht am 13. Sept. ein.

Ergebnis des Zerlegung: Hautekzeme. Hämorrhagisch-diphtherische Magen-Darmentzündung. In der Schleimhaut des Blinddarmes scharf abgegrenzte, käsig-diphtherische

Herde, die in konzentrischer Schichtung über die Oberfläche ragen. Leicht geschwollene Milz.

Blauplatte: Aus der Leber blaue Kolonien, ebenso aus Niere, Milz, Darmlymphknoten. Grünplatte: Aus Leber und Niere grünlich-weiße Kolonien. Die blauen Kolonien der Blauplatte bestehen aus beweglichen, gramnegativen, abgerundeten Stäbchen.

Biochemisches Verhalten wie Para B-Bazillen, nur daß die Bläuung der Lackmusmolke erst später erfolgt. Agglutinatorisch zeigt der Stamm ungefähr die Eigenschaften des vorher beschriebenen, nur daß er etwas schwächer beeinflußt wird. Das wechselnde Verhalten der zuletzt aufgeführten 3 Stämme dürfte auf Besonderheiten derselben nicht zurückzuführen sein; alle stellen vielmehr Repräsentanten eines Typus dar, der durch das Suipestifer-Serum „alt" nur schwach (d. h. zwischen 400 und 1600) beeinflußt wird.

Versuchsferkel 451:

Am 1. Nov. 1913 in den Schweinepeststall aufgenommen, war am 13. Sept. bzw. 20. Sept. wie No. 363 vorbehandelt worden. Abmagerung, struppiges Haar, kranker Eindruck. Am 17. Nov. tot. Zerlegungsbefund: An den Ohren und der Körperoberfläche ekzematöse Stellen. Magen, Dünn- und Dickdarm blutige Entzündung, im Dickdarme auch diphtherische Ulzerationen. In der Umgebung der Hüftblinddarmklappe finden sich 2, im Grunde des Blinddarmes 3 größere und mehrere kleinere gegen die Umgebung abgegrenzte Boutons.

Blauplatte: Aus Leber und Niere nur rote Kolonien, Darmlymphknoten blaue. Grünplatte I: Aus Niere einige grüne Kolonien.

Die aus dem Darmlymphknoten isolierten Bazillen stellen bewegliche, gramnegative, abgerundete Stäbchen dar. Biochemisches Verhalten: Wie Stamm 245, nur daß die Gasbildung in Neutralrot erst am 6. Tage nach der Beimpfung erfolgte.

Serologisch ist der Bazillus wie die Stämme 243 und 364 zu beurteilen.

Versuchsferkel 209:

Am 11. Aug. 1913 in den Schweinepeststall des Instituts gebracht, Abmagerung im Verlaufe der 2. Woche, Husten, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, tot am 1. Sept. 1913.

Zerlegungsbefund: Kruppöse Entzündung der Spitzenlappen beider Lungen, Blutungen unter dem Lungenfell, unter dem Endo- und Ektokard sowie in der Mark- und Rindenschicht der Nieren. Magen- und Dünndarmschleimhaut stellenweise schmutzig bzw. dunkel gerötet, ebenso Rötung einzelner Teile der Blind- und Grimmdarmschleimhaut. An einzelnen Stellen liegen bis 5-pfennigstückgroße, konzentrisch geschichtete, diphtherische Herde (Boutons), die gegen die Umgebung scharf abgegrenzt sind. An anderen Stellen der Schleimhaut diphtherische Beläge. In der Schleimhaut des Mastdarmes gleichfalls ein typischer Bouton.

Blauplatte: Aus Leber und Niere, neben roten, blauen Kolonien beweglicher, gramnegativer, abgerundeter Stäbchen. Biochemisches Verhalten:

Datum	Milchzuckerbouill.	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke	Milch	Barsiekow- Lösung 1	Barsiekow- Lösung 2	Neutralrotagar	Hetsch-Lösung	Endo-Lösung
14. 11.	o. V.	Trübung, mittlere Gasbildg.	Rötung	o. V.	Rötung, Trübung	o. V.	Gasbildung	Rötung, Trübung, geringe Gasbildg.	o. V.
15. 11.	Trübung	dgl.	dgl.	dgl.	Rötung, Trübung, Gerinnung	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
16. 11.	dgl.	„	„	.	dgl.	„	„	„	„
17. 11.	„	„	„	.	„	„	„	„	„
20. 11.	„	„	„	.	„	„	„	„	**rosa**
27. 11.	„	„	vollblau	.	„	„	„	„	„

Serologisches Verhalten:

Ferkeltyphusserum	1000
Suipestifer-Serum	8000
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—

Der in diesem Falle bei einem schweinepestkranken Tiere isolierte Bazillus erweist sich guf Grund seiner biochemischen Eigenschaften als ein in die Paratyphus-Gärtner-Gruppe gehöriges Bakterium, das engere Beziehungen zu dem alten Suipestifer-Stamm des Instituts aufweist, gleichzeitig aber auch gewisse agglutinatorische Beziehungen zu den Ferkeltyphusbazillen verrät: mit Rücksicht auf die hohe Wertigkeit dieses Serums (Titer 40 000) und die Mitagglutination ist dieser Umstand aber nicht besonders zu bewerten.

Versuchsferkel 391:

Das Tier wurde mit Hutyra-Kövesschem Serum gegen das filtrierbare Virus der Schweinepest geschützt, in den Schweinestall gesetzt (15. Aug. 1913). Es trat allmählich Abmagerung sowie angestrengte Atmung auf; das Tier lag viel und fraß schlecht, es sah struppig aus und ging am 10. Okt. ein.

Bei der Zerlegung zeigen sich auf der Haut, dem Kopfe, den Ohren und Füßen ekzematöse Stellen. Schleimhaut des Magens geschwollen und gerötet, stellenweise gefältelt. Die Dünndarmschleimhaut ist ramiform gerötet, die Dickdarmschleimhaut gerötet und geschwollen. In der Umgebung der Hüftblinddarmklappe liegen mehrere 5-pfennigstückgroße Geschwüre mit grünlichem Zentrum; sie heben sich von der umgebenden gesunden Schleimhaut scharf ab. Im Grimmdarme liegen einige ebenso große Geschwüre, die teilweise ineinander übergehen. Mastdarmschleimhaut hochgradig gerötet. Das Gekröse ist ödematös, die Lymphknoten zeigen Rötung und Schwellung. Blutungen in der Mark- und Rindenschicht der Nieren. Herzgefäße prall gefüllt, im Herzmuskel Blutungen. Die Lungen erscheinen hochgradig gerötet, die Spitzenlappen kruppös entzündet.

Blauplatte: Aus Mastdarminhalt zahlreiche blaue Kolonien. Der aus ihnen gezüchtete Stamm war ein bewegliches, gramnegatives Stäbchen mit abgerundeten Enden und hatte die biochemischen Eigenschaften des bei Ferkel 243 gefundenen Bazillus.

Sein serologisches Verhalten war das folgende:

Ferkeltyphusserum	40 000
Suipestifer-Serum	16 000
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—

Der bei diesem an Schweinepest verendeten Tiere gefundene Bazillus erweist sich somit als ein naher Verwandter des Ferkeltyphusbazillus, von dem er sich durch sein biochemisches Verhalten (wie ein Para B-Bazillus) unterscheidet. Er ist in die Gruppe des Bacillus suipestifer Kunzendorf einzureihen, der nach Pfeiler und Engelhardt (13) den hauptsächlichsten Repräsentanten der bei schweinepestkranken Tieren vorkommenden Sekundärbakterien darstellt; er verdient daher — aus historischen, nicht aus ätiologischen Gründen — im übertragenen Sinne, als Bacillus suipestifer bezeichnet zu werden. Alle anderen Typen, die ein besonderes, von ihm abweichendes serologisches Verhalten zeigen, sind besonders zu klassifizieren.

Versuchsferkel 428:

Wurde am 1. Nov. 1913 in den Schweinepestbestand aufgenommen, nachdem es am 6. Sept. bzw. 20. Sept. gegen Pest und Rotlauf immunisiert worden war (Schweinepestserum 10 ccm, Vakzine 1 2 ccm, Rotlaufserum 3,5 ccm, Kultur 0,4 ccm, Schweinepestvakzine II 3 ccm). Abmagerung, schwankender Gang, Husten; es sieht struppig aus, liegt viel und geht am 25. Nov. ein.

Zerlegungsbefund: An Ohren, Rücken, Beinen blutige Flecken und ekzematöse Stellen. Rötung und stellenweise Faltenbildung im Magen; dasselbe Bild mit Blutungen im Dünn- und Dickdarme. Rötung und Schwellung der Darmlymphknoten. Fibrinös entzündete Spitzenlappen der Lungen.

Blauplatte: Aus Leber und Niere blaue und rote Kolonien; letztere auch aus der Milz. Grünplatte I: Grüne Kolonien aus der Leber.

Die isolierten blauen Kolonien bestehen aus beweglichen, gramnegativen, abgerundeten Stäbchen, die die biochemischen Eigenschaften haben, wie der bei Ferkel 243 (dem vorher beschriebenen Schweine) gefundene Stamm.

Sein serologisches Verhalten wurde genauer definiert, indem die Prüfung, außer mit den üblichen Seren, noch mit Kunzendorf- und Glässer-Serum erfolgte. Dabei ergaben sich die hierunter verzeichneten Werte:

Ferkeltyphusserum	20 000
Suipestifer-Serum	4 000
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—
Kunzendorf-Serum	16 000
Glässer-Serum	16 000

Serologisch sind die bei dem Ferkel 428 isolierten Bazillen somit als nahe Anverwandte des Ferkeltyphus anzusprechen, was sie dadurch beweisen, daß sie durch Ferkeltyphus- sowie Glässer-Serum annähernd bis zur Titergrenze zusammengeballt werden. Ihre besonderen Beziehungen zum Bacillus suipestifer-Kunzendorf tun sie dadurch kund, daß sie auch von diesem Serum bis zum Grenzwerte angegriffen werden.

Versuchsferkel 439:

Stammt aus einem Versuche, der angesetzt wurde, um das Serum des Schweines 90, welches mit Viruskulturen aktiv zur Lieferung eines Schweinepestserums immunisiert worden war, auf seine schützenden Eigenschaften zu prüfen. Ersteres hatte am 16. Sept. 1913 20 ccm von diesem Serum subkutan erhalten; in die Schweinepestbucht war es bereits 1 Tag vorher aufgenommen worden. Abmagerung, schwankender Gang, Appetitlosigkeit, struppiges Aussehen.

Zerlegungsbefund: Schwarzgrüne Borken auf dem Rücken. Feuerrotes Aussehen der Pylorusschleimhaut. Blutungen in der Dünn-, Blind-, Grimm- und Mastdarmschleimhaut, im Blinddarme außerdem Schwellung und Faltenbildung. Blutreiche, geschwollene Darmlymphknoten. Blutungen in der Mark- und Rindenschicht der Nieren und unter dem Lungenfell.

Blauplatte: Aus Leber, Milz, Niere, Darmlymphknoten blaue Kolonien, die wegen ihrer Beweglichkeit und Gramnegativität auf ihre Zugehörigkeit zur Paratyphus-Gärtner-, bzw. Ferkeltyphus-Gruppe geprüft wurden. Sie hatten die biochemischen Eigenschaften wie der von Ferkel 243 und anderen Tieren gewonnene Stamm.

Serologisch verhielt sich der Stamm wie die beiden vorher beschriebenen, doch wurde er durch das Suipestifer-Serum „alt" nicht ganz so hoch wie dieser Stamm agglutiniert (1600, im Gegensatz zu den beiden anderen mit einem Werte von 3200). Er entspricht mithin dem Typus des Bacillus suipestifer-Kunzendorf und zeigt eine geringe Mitagglutinabilität durch Gärtner-Serum (400-fach). Durch Para B-Serum wurde der Stamm nicht beeinflußt.

Versuchsferkel 440

wurde am 15. Aug. 1914 in den Schweinepeststall aufgenommen, am nächsten Tage mit 20 ccm Serum des vorher erwähnten Serumtieres 90 geimpft; Abmagerung, struppiges Aussehen; das Tier liegt viel, geht am 1. Okt. ein.

Zerlegungsbefund: Blaurote Stellen am Bauch und den Ohren. Gerötete Magenschleimhaut; das gleiche im Blind- und Grimmdarme; im Grimmdarme und der Umgebung der Hüft- und Blinddarmklappe mehrere diphtherische Auflagerungen. Stellenweise Rötung und Blutungen in der Mastdarmschleimhaut. Geschwollene Darmlymphknoten. Blutungen in der Mark- und Rindenschicht der Nieren, auch unter dem Epi- und Endocard.

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Niere und Darmlymphknoten zahlreichs blaue Kolonien. Grünplatte I: Sehr viele grüne Kolonien.

Der aus der Blauplatte isolierte, bewegliche, gramnegative Bazillus hatte biochemisch die gleichen Eigenschaften wie der aus Ferkel 243 isolierte Stamm; er zeigte ungefähr das gleiche serologische Verhalten wie die vorhergehenden Stämme:

Ferkeltyphus-Serum	40 000
Suipestifer-Serum	1 000
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	400
Kunzendorf-Serum	16 000

Versuchsferkel 453

wurde am 1. Nov. 1913 in den Schweinepeststall aufgenommen; am 13. bzw. 27. Sept. war es gegen Schweinepest und Rotlauf immunisiert worden (Schweinepestserum 10 ccm, Schweinepest-Vakz. II 3 ccm): Abmagerung, schwarzgraue Borkenbildung auf der Haut. Tod am 21. Nov.

Zerlegungsbefund: Körperoberfläche und Beine mit geröteten und 5-pfennigstückgroßen, schorfbedeckten Stellen besetzt. Im Pylorus- und Cardiateile des Magens leicht gerötete Schleimhaut, ebenso im Dünndarme; hier außerdem geringe Faltenbildung. Grüngelbe Verfärbung mit Faltenbildung in der Schleimhaut des Blind- und der ersten Hälfte des Grimmdarmes. In der ganzen Ausdehnung beider bis 5-pfennigstückgroße, teils ineinander übergehende, teils einzeln liegende, über die Oberfläche hervorspringende Boutons. Schleimhaut der hinteren Hälfte des Grimmdarmes graublau, die des Mastdarmes graugelb. Schwellung und grauschwarze Farbe der Darmlymphknoten, Blutungen in der Rindenschicht der Nieren und unter dem Lungenfell; fibrinöse Beläge auf demselben. Schwellung und Rötung der Lungenlymphknoten. Blutungen unter dem Endocard.

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Niere und Darmlymphknoten in großer Zahl blaue Kolonien, aus den beiden letzteren Organen außerdem viele rote. Grünplatte: Aus denselben Organen, wie vorher, grünliche Kolonien.

Der aus einer blauen Kolonie isolierte Stamm zeigte sich als bewegliches, gramnegatives, abgerundetes Stäbchen mit dem biochemischen Verhalten, wie es der bei Ferkel 243 gefundene Bazillus besitzt.

Sein agglutinatorisches Verhalten ist das folgende:

Ferkeltyphus-Serum	20 000
Suipestifer-Serum	3 200
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—
Kunzendorf-Serum	8 000
Glässer-Serum	8 000

Der bei dem Versuchsferkel 453 isolierte Bazillus ist somit als Bacillus suipestifer-Kunzendorf anzusprechen, er wird durch Ferkeltyphus-, Glässer- und Kunzendorf-Serum hochgradig beeinflußt, dagegen gar nicht durch Para B- und Gärtner-Serum. Gegenüber dem Suipestifer-Serum „alt“ zeigte er das gleiche Verhalten wie die Stämme 391 und 440.

Versuchsferkel 547

wurde am 6. Dez. 1913 mit Serum eines Pferdes, das mit Viruspestkultur zum Zwecke der Gewinnung eines Immunserums vorbehandelt worden war, geimpft und in den Virusstall gesetzt; es erhält am 18. Dez. 10 ccm Rotlaufserum. Infolge dauernder Appetitlosigkeit Abmagerung bis auf die Knochen; geht am 7. Jan. 1914 ein.

Zerlegungsbefund: Bis 3-markstückgroße, ekzematöse Stellen an der Hautoberfläche und den Beinen. In der schmutzig bis braunrot verfärbten Magenschleimhaut runde, furchenartig zerrissene Schleimhautdefekte auf grünlichgelbem Grunde. Die schwach geschwollene und gefältelte Dünndarmschleimhaut zeigt ramiforme Rötung; Schwellung der Dickdarmschleimhaut. Im Blinddarme bis 3-markstückgroße Geschwüre mit tiefer als die Schleimhautoberfläche liegendem, furchenartig zerrissenem und geschwärztem Grunde. Die Geschwüre werden gegenseitig durch schmale, weißliche Säume abgegrenzt. Im Grimmdarme ebensolche oder bis 5-markstückgroße Geschwüre mit etwas stärkerer Wallbildung; linsengroße Geschwüre im Mastdarme. Im Zentrum der geschwollenen Darmfollikel gelbe Herde. Geschwollene, schwarzrot verfärbte Darmlymphknoten. Auf dem Querschnitte der kruppös entzündeten Lungen grieß- bis hanfkorngroße, käsige Herde.

Blauplatte: Aus Milz, Leber, Darmlymphknoten und Niere viele blaue Kolonien. Endo-Platte: In großer Zahl weißliche Kolonien aus denselben Organen.

Aus der Blauplatte wurde ein bewegliches, gramnegatives, abgerundetes Stäbchen gewonnen. Es hatte das biochemische Verhalten wie der aus Ferkel 243 gezüchtete Bazillus. Sein serologisches Verhalten war:

Ferkeltyphus-Serum	40 000
Suipestifer-Serum	1 000
Para B-Serum	400
Gärtner-Serum	400
Kunzendorf-Serum	8 000

Der in diesem Falle isolierte Bacillus suipestifer-Kunzendorf zeichnete sich gegenüber den früheren dadurch aus, daß er von Gärtner- und Para B-Serum schwach mitagglutiniert wurde; eine Abgrenzung gegenüber dem Typus Kunzendorf erscheint aus diesem Grunde jedoch nicht notwendig.

Versuchsferkel 567

wurde am 19. Dez. 1913 in den Pestbestand aufgenommen. Es war mit Filtrat von Ferkel 550 (Virusstall) subkutan vorbehandelt worden: Abmagerung infolge Appetitlosigkeit, Husten; das Tier liegt viel und wird am 29. Dez. zwecks Blutentnahme getötet.

Zerlegungsbefund: Blau verfärbte Ohren. Geschwollene und gerötete Schleimhaut im Magen und Dickdarm. Milzschwellung, Lungenspitzen dunkelrot und verdichtet.

Blauplatte: Aus Milz, Leber und Niere viele blaue Kolonien. Endo-Platte: Aus Leber hellgelbe Kolonien.

Aus der Blauplatte wurde ein Bacillus suipestifer-Kunzendorf isoliert, der in agglutinatorischer Beziehung gegenüber den früher gewonnenen Stämmen insofern eine Abweichung zeigte, als er durch Gärtner-Serum in 2000-facher Verdünnung agglutiniert wurde.

Ferkeltyphus-Serum	40 000
Suipestifer-Serum	1 000
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	2 000
Kunzendorf-Serum	1 600

Versuchsferkel 568

wurde am 19. Dez. 1913 mit etwa $^1/_2$ kg zerschnittener Leber pestkranker Tiere gefüttert. Appetitlosigkeit, Abmagerung, struppiges Aussehen; das Tier liegt viel, geht am 6. Jan. 1914 ein.

Zerlegungsbefund: In der Schleimhaut des Magens und Dünndarmes leichte Rötung und Faltenbildung. Im Hüftdarme gelbe, bröckelige, in Längsstreifen angeordnete Auflagerungen, die im Blinddarme in noch größerer Zahl auftreten und sich auch weiter im Dickdarme finden. Leicht gerötete und geschwollene Darmlymphknoten. Blutungen unter der Kapsel und der Rindenschicht der Nieren. Die Spitzenlappen der Lungen braunrot, von derber Konsistenz.

Blauplatte: Aus Milz, Leber und Darmlymphknoten blaue Kolonien. Endo-Platte: Aus Leber und Darmlymphknoten weißliche, aus Milz und Leber rote Kolonien.

Das aus den blauen Kolonien gezüchtete Bakterium zeigte die biochemischen Eigenschaften des Para B-Bazillus. Es verhielt sich serologisch wie der Bacillus suipestifer-Kunzendorf, von Gärtner-Serum wurde es geringgradig (s. Tabelle) mitangegriffen.

Ferkeltyphus-Serum	40 000
Suipestifer-Serum	800
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	800
Kunzendorf-Serum	16 000
Glässer-Serum	20 000

Versuchsferkel 543,

am 6. Dez. 1913 mit 20 ccm Serum vom Immunschweine 126 geimpft, wird auf 24 Stunden in den Viruspeststall gebracht. Es entwickelt sich Appetitlosigkeit; blaurote Ohren, kranker Eindruck; am 18. Dez. erhält es 20 ccm Rotlaufserum, geht an demselben Tage ein.

Zerlegungsbefund: Blaurote Ohren, Rüssel und Haut. Geschwollene Magenschleimhaut, Blutungen in ihr, ebenso im Dünn- und Dickdarme; im Blinddarmgrunde linsengroße Schleimhauterosionen, von schwachroter Zone umgeben. Rötung und Schwellung der Darmlymphknoten. Blutreiche Rindenschicht in den Nieren, Blutungen unter dem Lungenfell.

Blauplatte: Milz, Leber, Niere und Darm zahlreiche blaue Kolonien. Grünplatte: Milz, Leber und Darm grüne Kolonien. Aus den blauen Kolonien wurden bewegliche, gramnegative Stäbchen isoliert.

Bei der biochemischen Differenzierung zeigten die aus gramnegativen, beweglichen Stäbchen bestehenden Kolonien im allgemeinen das Verhalten der Para B-Bazillen. Der Umschlag der Lackmusmolke nach Blau trat nach 6-tägiger Bebrütung ein, die Hetschsche Lösung wurde nicht ausgefällt.

Agglutinatorisch war das Verhalten des Stammes aber gegenüber den vorher beschriebenen Bazillen abweichend:

Ferkeltyphus-Serum	2 000
Suipestifer-Serum	—
Para B-Serum	—
Gärtner-Serum	—
Kunzendorf-Serum	—
Glässer-Serum	20 000

Durch Ferkeltyphusserum wurde der Stamm zwar auch beeinflußt, jedoch nur in geringer Stärke; das Kunzendorf-Serum mit seinem niedrigen Titer zeigte dementsprechend kein Reaktionsvermögen gegenüber dem Stamme 543. Suipestifer-Serum „alt“ sowie Para B- und Gärtner-Serum brachten die Bazillen nicht zur Zusammenballung, dagegen wurden sie lebhaft (bis zur Titergrenze) durch Glässer-Serum agglutiniert.

Wir haben in diesem Stamme also einen besonderen Repräsentanten vor uns, der, wenn die vorn ausgesprochene Auffassung, daß die Glässer-Bazillen mit den Ferkeltyphus (Voldagsen)-Bazillen nicht in allen Punkten übereinstimmen, die richtige ist, als eine besondere, dem Typus „Kunzendorf“ sonst entsprechende Varietät des Bacillus suipestifer-Kunzendorf angesehen werden könnte, welche aber weder durch dessen, noch durch das Ferkeltyphusserum höher agglutiniert wird. So wie der letztgenannte Bazillus eine Zwischengruppe, das Bindeglied zwischen dem Para B-Bazillus und dem Ferkeltyphusbazillus, darstellt, und als solcher durch Ferkeltyphusserum beeinflußt wird, ist die Glässer-Varietät — wenn man für einen einzelnen derartigen Stamm überhaupt eine Bezeichnung wählen darf — stärker nur durch Glässer-Serum zu agglutinieren. Jedenfalls ist dieser bei den vorliegenden Untersuchungen isolierte Stamm der einzige der Gruppe, der, als Sekundärbakterium aus schweinepestkranken Tieren isoliert, nicht durch das Ferkeltyphusserum hochgradig zusammengeballt wurde. Darum ergibt sich die Berechtigung des Standpunktes, alle bei schweinepestkranken Tieren gefundenen, mit den biochemischen und agglutinatorischen Eigenschaften des Bacillus suipestifer-Kunzendorf ausgestatteten Bakterien in eine Hauptgruppe zu bringen und sie als die Schweinepest-Sekundärbakterien κατ᾽ ἐξοχήν zu betrachten.

Untersuchungsferkel No. 3829:

Die unten angeführten Organe eines Ferkels wurden zur Untersuchung am 15. Sept. 1913 eingesandt.

Befund: Rötung im Fundusteile des Magens; in der Dickdarmschleimhaut zahllose, überlinsengroße, von einem zusammenfließenden, grauen Schorf bedeckte Substanzverluste. Milzschwellung.

Blauplatte: Aus Milz, Leber und Niere blaue und rote Kolonien. Grünplatte: Aus Milz, Leber und Niere weißliche Kolonien.

Der aus einer blauen Kolonie isolierte Bazillus zeigte sich als bewegliches, gramnegatives Stäbchen mit abgerundeten Enden und hatte die biochemischen Eigenschaften des Ferkeltyphusbazillus mit der Abweichung, daß er in Barsiekow-Lösung nur Rötung hervorrief, in Traubenzuckerbouillon bildete er nach Art bestimmter Ferkeltyphusstämme kein Gas. Bei der Probeagglutination zeigte er eine Reaktion keinem der gebrauchten Sera gegenüber. Wir müssen das gefundene Bakterium mithin als

einen Typus aus der Coli-Typhusgruppe ansehen, der sich wie die inagglutinablen Para B-Bazillen verhält. Man kann es als inagglutinablen Ferkeltyphusstamm bezeichnen, mit Rücksicht auf das mangelnde Gasbildungsvermögen aber ebensogut als inagglutinablen Typhusbazillus (Mensch). Ob eine solche Bezeichnung (auch für die inagglutinablen Para B-Stämme) gerechtfertigt ist, müßte erst durch weitere vergleichende Versuche unter Benutzung mit aus diesen Stämmen hergestellter, agglutinierender Sera, des Vergärungsvermögens für verschiedene Zuckerarten usw. festgestellt werden.

Versuchsferkel 342

erhielt am 3. Aug. 1913 1:64 Viruszüchtungskultur: Allmähliche Mattigkeit, Husten, Abmagerung, Krümmung des Rückens; am 14. Sept. geht es ein.

Zerlegungsbefund: Auf der schiefergrau verfärbten Dickdarmschleimhaut leichte diphtherische Stellen und Narben früherer Geschwüre im Grimmdarme. Schwellung und Rötung des Magens, ebenso der Darmlymphknoten. Die braunrot aussehenden Spitzenlappen der linken Lunge hepatisiert.

Blauplatte: Aus Mastdarminhalt bläuliche kleine Kolonien, daneben rote. Aus den blauen Kolonien wurden bewegliche, gramnegative Stäbchen gewonnen; sie hatten die biochemischen Eigenschaften des Ferkeltyphusbazillus mit der Abweichung, daß er wie der vorige Stamm in Barsiekow-Lösung 1 keine Gerinnung hervorrief; in Traubenzuckerbouillon bildete er etwas Gas. Agglutinatorisch wurde der Stamm nicht beeinflußt. Er ist wie der Vorhergehende zu beurteilen.

Schlußsätze.

Im ersten Teile der Arbeit ist gezeigt worden, daß im Magendarmkanale gesunder Schlachtschweine der Ferkeltyphusbazillus als Bewohner nicht ermittelt werden konnte. Damit fällt die Voraussetzung für die Annahme, daß er als Sekundärbakterium in der gleichen Art, wie für die Paratyphus-Gärtner-Gruppe von Uhlenhuth und anderen angegeben worden ist, bei schweinepestkranken Tieren, pathogene Eigenschaften zu entfalten vermöge.

Die im zweiten Teile der Arbeit gebrachten Versuche bringen den Beweis hierfür. Es ist bei keinem der 75 geprüften Fälle von Viruspest möglich gewesen, den Ferkeltyphusbazillus im primär durch das Schweinepestvirus geschwächten Körper als sekundär krankmachendes Bakterium nachzuweisen. Als Sekundärbefund wurde vielmehr ein anderer Bazillus häufig angetroffen, nämlich der biochemisch und agglutinatorisch scharf gekennzeichnete Bacillus suipestifer-Kunzendorf.

In allen den Fällen, in denen es gelang, Ferkeltyphusbakterien in den Organen nachzuweisen, waren auch die für die Ferkeltyphusinfektion charakteristischen Darm-, bzw. Lungenveränderungen anzutreffen, und der ganze Krankheitsverlauf in den betroffenen Beständen ließ deutlich erkennen, daß es sich um eine Infektion mit dem Schweinepestvirus nicht handeln konnte.

Das Zusammentreffen des Befundes der Ferkeltyphusbazillen mit der eigenartigen Form der Geschwüre, wie sie bei dieser Krankheit beobachtet werden, ist schon Beweis genug dafür, daß dem Ferkeltyphusbazillus die Bedeutung eines selbständigen Krankheitserregers zukommt, denn eine sekundäre Suipestifer-Infektion ist nicht durch das Auftreten besonderer pathologisch-anatomischer Merkmale gekennzeichnet.

Die angeführten Fälle bilden nach dieser Seite eine volle Bestätigung der Angaben von Glässer (5), Dammann, Stedefeder (2), Pfeiler-Kohlstock (15), Pfeiler-Standfuß (17), und Weidlich (21). Sie sind weiter die beste Widerlegung des gegnerischen Standpunktes, der als sachlich trotz der polemisierenden Begründungen von Mießner (12) und Joest (10) u. a. nicht anzusehen ist.

Ebenso streng umschrieben, wie die klinischen und anatomischen Merkmale der Krankheit es sind, ist, wenn man die Frage rein bakteriologisch betrachtet, die Stellung des Ferkeltyphusbazillus im System der Typhus-Coli-Gruppe. Seine biochemischen Eigenschaften weisen ihm einen Platz zwischen Paratyphus B- und Typhusbazillus des Menschen an. Mit letzterem würde er vollständig im biochemischen Sinne übereinstimmen, wenn nicht einzelne Stämme ein Gasbildungsvermögen in Traubenzuckerbouillon zeigen würden.

Der Ferkeltyphusbazillus ist weiterhin durch besondere agglutinatorische Eigenschaften ausgezeichnet. Er wird von Serum, das mit typischen Repräsentanten der Paratyphus-Gärtner-Gruppe, d. h. den beim Menschen in der Mehrzahl der Fälle zu isolierenden Stämmen hergestellt ist, nicht oder nur geringgradig beeinflußt, dagegen von Serum, das aus anderen Gruppen von Bakterien gewonnen ist, die, biochemisch gesprochen, aussehen wie Para B-Bazillen des Menschen, aber nur geringgradig oder gar nicht vom Paratyphus B-(Mensch)Serum angegriffen werden, hochgradig agglutiniert. Umgekehrt ist das Ferkeltyphusserum imstande, diese Bakteriengruppe von den übrigen, früher für mit diesen identisch gehaltenen Para B-Bazillen zu trennen. Der so abgegrenzte Typus entspricht dem von mir in der vorliegenden Arbeit als Bacillus suipestifer-Kunzendorf gekennzeichneten Bakterium, das, bei 10,7 Proz. der Schweinepestfälle isoliert, den Hauptvertreter aus der Gruppe der Sekundärbakterien bei Schweinepest darstellen würde. Wir sind somit, wie auch die vorliegenden Untersuchungen zeigen, heute mit Hilfe des Ferkeltyphusserums imstande, in der Paratyphusgruppe eine weitergehende Unterscheidung einzelner, früher für nicht trennbar geltender Bakterien vorzunehmen [1]).

Der von Uhlenhuth vertretene Standpunkt, daß der Bacillus suipestifer vom Bacillus paratyphosus B des Menschen nicht zu trennen sei, kann mithin nicht mehr aufrecht erhalten werden. In dem größten Teil der Fälle, in denen Sekundärbakterien bei schweinepestkranken Tieren gefunden werden, handelt es sich um einen vom Para B-Bazillus leicht abzugrenzenden Vertreter, eben den Bacillus suipestifer-Kunzendorf [2]).

---

1) Dieses Differenzierungsmittel wird im Bromberger tierhygienischen Institute seit dem Jahre 1912 bei systematischen Untersuchungen angewandt und hat weitgehende Aufschlüsse über die Beziehungen der Bakterien der Coli-Typhusgruppe gegeben; es ist im übrigen bereits durch Teodorascu (18) im gleichen Sinne verwandt worden.

2) Die anfangs an die oben genannte Feststellung geknüpfte Erwartung, daß es mit Hilfe dieser weitgehenden Differenzierungsmöglichkeit gelingen werde, eine Unter-

Neben dem Bacillus suipestifer Kunzendorf treten die übrigen bei Schweinepest ermittelten Sekundärbakterien in ihrer numerischen Bedeutung zurück. Nur 7mal, d. h. in 8 Proz. aller Fälle gelang die Isolation von Bazillen, die, in agglutinatorischer Hinsicht, wenn auch nur schwache Beziehungen zur Paratyphus-Gärtner-Gruppe bekundeten.

In 1 Falle, d. h. in 1,1 Proz., war ein Bazillus zu isolieren, der stärkere Beziehungen zu dem Bacillus suipestifer „alt" aufwies.

In einem anderen Falle, d. h. gleichfalls bei 1,1 Proz., wurde ein Bakterium isoliert, das lediglich durch Glässer-Serum angegriffen wurde.

In einem Falle, d. h. wiederum bei 1,1 Proz., wurden nicht agglutinable Bakterien mit den biochemischen Eigenschaften der Para B-Bazillen und in 2 Fällen, d. h. bei 2,3 Proz., Mikroorganismen gefunden, die eine gewisse Uebereinstimmung mit dem Ferkeltyphusbazillus in biochemischer Beziehung aufwiesen, aber durch die entsprechenden Sera nicht beeinflußt wurden.

Diese Zahlen beweisen, wie sehr zu Unrecht früher der Name „Bacillus suipestifer" für jedes bei pestkranken Tieren isolierte Bakterium vergeben worden ist. Derartige Bezeichnungen bei alten Institutsstämmen sind mit großer Vorsicht zu betrachten. Der Name ist nur dann zu vergeben, wenn der Stamm mit den in der vorliegenden Arbeit gekennzeichneten agglutinatorischen Eigenschaften ausgestattet ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. W. Pfeiler, Vorsteher der Abteilung für Tierhygiene des Kaiser Wilhelms-Instituts zu Bromberg, für die Ueberlassung des Themas und die Leitung der Arbeit, sowie für die stets gleiche Bereitwilligkeit, mir Zeit und Mühe zu widmen, herzlichst zu danken.

Quellenangaben.

1) Conradi, Eine neue Methode der bakteriologischen Fleischbeschau. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Jahrg. 19. 1909. S. 341—345.)
2) Dammann u. Stedefeder, Untersuchungen über Schweinepest. (Arch. f. wiss. Tierheilk. Bd. 36. 1910. S. 432—484.)
3) v. Drigalski u. Conradi, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. S. 283—300.)
4) Endo, Ueber ein Verfahren zum Nachweis von Typhusbazillen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904. S. 109—110.)
5) Glässer, Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der deutschen Schweinepest. (Deutsch. tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 16. 1908. S. 569—573, 585—590.)
6) Grabert, Zur Herkunft des Bacillus suipestifer. (Zeitschr. f. Infektionskrankheiten d. Haust. Bd. 3. S. 218.)

---

scheidung der tier- bzw. schweinepathogenen von den menschenpathogenen Vertretern der Paratyphus-Gärtner-Gruppe zu erreichen, hat sich in vollem Umfange nicht erfüllt. Möglicherweise ist dieses aber darauf zurückzuführen, daß die betreffenden Untersuchungen an Stämmen ausgeführt worden sind, über deren Herkunft nicht genügende Klarheit zu schaffen war. Weitere systematische Untersuchungen der schwierigen Verhältnisse werden hier die genügende Aufklärung bringen.

7) Haendel u. Gildemeister, Ueber die Beziehungen des Bacillus Voldagsen zur Schweinepest. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912. S. 625.)
8) Heinick, Ein Beitrag zur Kenntnis der Bakterienflora des Schweinedarmes. (Arch. f. wiss. Tierheilk. Bd. 29. 1903. S. 476—525.)
9) Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena (Gust. Fischer) 1910.
10) Joest, Bemerkungen zur Schweinepestfrage. II. Ueber den Ferkeltyphus. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haust. 1914, 1915, 1916. S. 470.)
11) Loeffler, Der kulturelle Nachweis der Typhusbazillen in Fäzes, Erde und Wasser mit Hilfe des Malachitgrüns und die Verwendung von Malachitgrünnährböden zum Nachweis und zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen und verwandter Bakterienarten. (Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 32. 1906. S. 289—295.)
12) Mießner, Schweinepest und Paratyphus der Schweine. (Deutsch. tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 22. 1914. S. 70—72.)
13) Pfeiler u. Engelhardt, Die Fleischvergiftung in Bobrau im Juli 1913 nebst Bemerkungen über die Feststellung von fleischvergiftenden Bakterien und ihre Bezeichnung. (Mitt. Inst. f. Landw. Bromberg. Bd. 6. 1914. S. 244 u. 260.)
14) — u. Hurler, Kasuistische, bakteriologische und pathologisch-anatomische Aufzeichnungen über Ferkeltyphus unter besonderer Berücksichtigung der Verbreitung dieser Krankheit. (Mitt. Inst. f. Landw. Bromberg. Bd. 6. 1914. S. 261 bis 283.)
15) — u. Kohlstock, Ueber die Beziehungen des Bacillus Voldagsen zur Schweinepest. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. Bd. 12. 1913. S. 209.)
16) — u. —, Untersuchungen über Voldagsenpest (Ferkeltyphus). (Arch. f. wiss. Tierheilkunde. Bd. 40. 1914. S. 114—183.)
17) — u. Standfuß, Ueber die Beziehungen des Ferkeltyphusbazillus zur Virusschweinepest. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haust. Jahrg. 14. S. 409—421.)
18) Teodorascu, Untersuchungen über das agglutinatorische Verhalten von Paratyphus B- und Pestifer-Stämmen. (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Teil I. Orig. Bd. 14. 1912. S. 639—646.)
19) Uhlenhuth u. Haendel, Schweinepest und Schweineseuche. (Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. verm. Aufl. Bd. 6. S. 325—434.)
20) Uhlenhuth, Hübener, Xylander, Bohtz, Untersuchungen über das Wesen und die Bekämpfung der Schweinepest. (Arb. Kaiserl. Gesundh.-Amt. Bd. 27. S. 425.)
21) Weidlich, Beitrag zur Ferkeltyphusfrage. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 30. 1914. S. 73—76, 89—91.)

Pneumonomycosis aspergillina Leporis cuniculi L.

[Aus der Kgl. bayer. Militärärztlichen Akademie, München.]

Von Dr. **Hermann Schöppler.**

Mit 3 Figuren im Text.

Es ist bekannt, daß noch vor der Mitte des vorigen Jahrhunderts den Schimmelpilzen eine pathogene Bedeutung, wenigstens für höhere Tiere und für Menschen, abgesprochen wurde.

Daß diese Ansicht nicht haltbar war, erwies sich jedoch sehr bald. Doch bedurfte es erst der Untersuchungen von Grohé (9), der durch Aufschwemmungen von Schimmelpilzsporen, welche er Kaninchen in die Blutbahn spritzte, konstant den Tod der Tiere herbeiführen konnte, um diese Anschauung zu Fall zu bringen. Schon bei seinen Versuchen hat sich gezeigt, daß sich in den Organen dieser Tiere Krankheitserscheinungen entwickelten, welche denen der Tuberkulose sehr ähnlich waren. Die Nachprüfungen dieses Befundes durch Cohnheim (5) und Grawitz (8) konnten die Ergebnisse Grohés bestätigen. Auch Koch (10) und Gaffky (7) bewiesen unter

Modifikationen die Malignität einzelner Schimmelpilze. Wie bei allen Untersuchungen auf einem neuen Gebiete der Pathologie, so gab es auch hier im Anfang manchen Irrtum und manche Verwirrung. Erst durch die Untersuchungen Lichtheims (13) konnte eine Klärung der Pathogenität verschiedener Arten von Schimmelpilzen bewerkstelligt werden. Besonders gilt dies im Hinblick auf die Aspergillus-Arten. Durch die Nachprüfungen, welche Lichtheim auf die Fälle der bekannten Pneumonomycosis aspergillina ausdehnte, konnte festgestellt werden, daß Aspergillus fumigatus in erster Linie bei den Schimmelpilzerkrankungen als Erreger in Betracht kommt.

Wie bereits erwähnt, sind die hauptsächlich im Krankheitsbilde erscheinenden Merkmale bei der Schimmelpilzerkrankung die Veränderungen an der Lunge, welche einer Miliartuberkulose äußerst ähnlich erscheinen und auch späterhin zur Bezeichnung der Pseudotuberculosis aspergillina geführt haben. Man fand nämlich, daß sowohl in der Bauchhöhle, als auch in der Lunge sich nach der Infektion mit Aspergillus fumigatus zahlreiche, hirsekorngroße, gelblichweiße Knötchen entwickelten, welche ganz das Aussehen von Tuberkeln hatten. Untersuchte man diese Knötchen, so fand man in ihnen neben zerfallenem Gewebe die typischen Bilder der Pilzrasen, welche, wie Lichtheim feststellte, Actinomyces-ähnliche Formen annehmen konnten, zu Sternfiguren in eigentümlicher Weise auswuchsen, deren Strahlen wie von einem Ringe

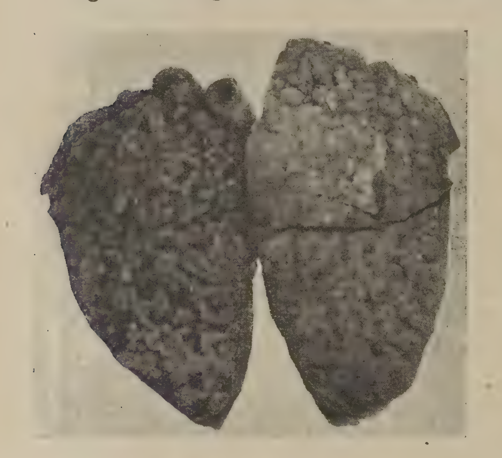


Fig. 1.



Fig. 2.

keulenförmig hervorsproßten. Zu gleichen Ergebnissen gelangten auch Schütz (19) und Saxer (18).

Während diese Befunde, welche besonders von französischen Autoren auch beim Menschen festgestellt werden konnten, zunächst einmal für eine primäre Erkrankung beansprucht wurden, haben sich auch Fälle feststellen lassen, welche mehr für eine sekundäre Schädigung des Gewebes durch Aspergillus sprachen. Weichselbaum (22) und Kohn (15) fanden nämlich ungefähr walnußgroße, schmutzigrote Herde, die ein eigentümliches, rarefiziertes, „honigwabenähnliches" Aussehen der Lungen zeigten. Diese Meinungsverschiedenheit hat auch bis heute wohl noch ihren Bestand. Es dürfte deshalb nachstehender Fall vielleicht einen Beitrag zur Klärung dieser Frage bringen:

Im hiesigen Institute ging ein sonst gesundes Kaninchen im Zeitraume von etwa 6 Tagen unter den Erscheinungen der Freßunlust und schnell einsetzender exzessiver Abmagerung rasch zugrunde. Die Obduktion ergab:

Beide Lungen zeigten schon auf der Oberfläche ein marmoriertes Aussehen. Gelbliche, knötchenförmige, über die Oberfläche leicht prominente Herde, die teilweise konfluierten, erschienen in das lichtrote, noch erhaltene Lungengewebe eingestreut. Das gleiche Bild ergab auch die Schnittfläche. Diese Knötchen fühlten sich derb an und waren luftleer. Sowohl die Oberfläche, als auch die Schnittfläche boten das Bild, wie man dasselbe bei der käsigen Pneumonie der Kinder zu finden gewohnt ist (s. Fig. 1 und 2). Dieser eigentümliche Vorgang erstreckte sich nur auf die Lungen selbst; in

den übrigen Organen ließ sich Krankhaftes sonst nicht auffinden. Der Befund führte deshalb zunächst zu der Diagnose der Lungentuberkulose.

Im mikroskopischen Bilde zeigte sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung und einer Schnittdicke von 10 μ, daß die Alveolen mit einer großen Masse von Zellen angefüllt waren. Diese Zellen sind teils große, rundliche, teils ovale Gebilde mit einem runden Kern, der sehr chromatinreich ist und nicht in der Mitte der Zelle liegt. Das Protoplasma mit einem feinen, violetten Ton umschließt den Kern in ziemlich breiter Masse. Rote Blutkörperchen fehlen ganz, ebenso gelapptkernige Leukozyten und Fibrin. Dagegen finden sich an anderen Stellen große Zellen mit einem fast blasigen, maschenartigen Kern, der ein feines, verzweigtes Chromatingerüst zeigt (Exsudatzellen).

Das Bild spricht bisher für eine Desquamativpneumonie. Nun liegen aber im Gewebe zerstreut vielfache Riesenzellen, welche die Kerne im großen Protoplasmaleib unregelmäßig angeordnet sehen lassen. Von Zellen mit 3 Kernen kann man solche verfolgen bis zu Zellen mit 12 und noch mehr Kernen. Die Kerne zeigen dabei die Beschaffenheit, wie sie bei den Zellen in den Alveolen gefunden wurde. In diesen Riesenzellen liegen zumeist Gebilde, welche folgende Beschreibung beanspruchen: Um ein sich mit Hämatoxylin nur schwach, mit Anilinwassergentianaviolett sich stärker färbendes, fast kreisrundes Zentrum gehen strahlenförmig dünne Ausläufer aus, welche zum Teil am Ende geknickt erscheinen, oder auch in seltenen Fällen an ihrem Ende kolbenförmige Anschwellungen zeigen (s. Fig. 3). An anderen Stellen sind diese im Zentrum länglich, so daß die Mitte mit einem Schlauche Aehnlichkeit besitzt. Von der Wand dieses Schlauches aus ziehen, diesen umgebend die gleichen, sich intensiv färbenden Fäden nach beiden Seiten hin aus.

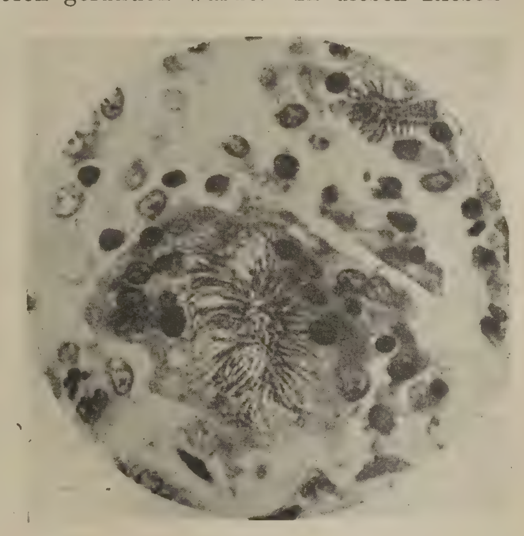


Fig. 3.

Liegen diese Gebilde zumeist auch in den Riesenzellen, so finden sie sich doch auch in das Lungengewebe selbst eingestreut vor, wie dies z. B. im Mikrophotogramm an dem kleinen Aspergillus-Faden neben der Riesenzelle zu sehen ist. Die verschiedenen Figuren finden ihre Erklärung darin, daß im 1. Falle das Myzel quer, im anderen Falle der Länge nach beim Schneiden getroffen ist.

Von den infizierten Stellen der Lunge wurden Teilchen in Bouillon zur Züchtung eingelegt und Ausstriche auf Agarplatten vorgenommen. Gemäß den Beobachtungen von Lichtheim, daß die pathogenen Arten die größte Energie ihres Wachstums bei Körpertemperatur entfalten, wurden dieselben bei 37° C gehalten. Es zeigte sich, daß schon nach 24 Stunden weißliche Rasen etwa in Pfennigstückgröße gebildet wurden, die in der Mitte grünliche Verfärbung zeigten. Diese grünliche Verfärbung nahm am Tage darauf zu, um mehr bläulichgrün zu erscheinen. Beim Mikroskopieren sah man außer den Myzelfäden zahlreiche Sporenbildung und Konidien tragende Köpfe. Nach weiteren 2 Tagen war die

ganze Agarfläche mit Schimmelpilzrasen bedeckt, der eine grünliche Farbe zeigte.

Die in Bouillon sich entwickelnden Formen gaben nach etwa 12 Stunden weißliche Flöckchen an der Oberfläche ab. Dieselben vereinigten sich bald zu einer weißen Hautschicht, die nach 2 Tagen grünlich-schwärzliche Färbung zeigte. Sporen und Konidien waren hier sehr selten, während die Myzelfäden ein reiches Gewirr aufwiesen.

Morphologisch fanden sich die Bedingungen, die Obici (14) an Aspergillus fumigatus stellt, und konnte derselbe besonders durch das Verhalten seiner Sterigmen, die durch kein besonderes Septum von der Endanschwellung des fruchttragenden Filamentes getrennt erschienen, von Aspergillus glaucus getrennt werden[1]. Auch im biologischen Versuch zeigte sich, daß die angelegten Kulturen bei gewöhnlicher Temperatur sich nur mühsam entwickelten, während sie üppiges Wachstum bei Körpertemperatur aufwiesen.

Nach dem pathologisch-anatomischen Befunde, auf Grund des Ergebnisses der histologischen Untersuchung und des Kulturverfahrens handelt es sich im vorliegenden Falle um eine Pneumonomycosis aspergillina, welche als ihren Urheber den Aspergillus fumigatus hat.

Sie bietet im pathologisch-anatomischen Bilde uns zunächst nichts Neues. Sie zeigt uns nur mit großer Bestimmtheit die auffallende Aehnlichkeit mit der Tuberkulose, auf welche Erscheinung schon, wie bereits angeführt, vielfach hingewiesen wurde, und die nicht nur bei Tieren, sondern auch beim Menschen ihre Beobachtung fand, wie dies besonders Widal (23), Rénon (16), Virchow (21), Lichtheim (13), Boïsin (3) u. a. m. beschreiben konnten. Auch bei Aschoff (1), Sticker (20) und bei Kolle-Wassermann (11) finden wir darauf hingewiesen. Besonders bemerkenswert aber erscheint im Befunde 1. die Verteilung des Aspergillus im Lungengewebe und 2. dessen Auffindung in den Riesenzellen. Bei dem 1. Verhalten zeigte sich, daß der eingedrungene Aspergillus nicht nur innerhalb der Alveolen zu finden ist, sondern daß derselbe auch innerhalb des Lungengewebes selbst gelegen ist. Um diese Stellen findet sich dann eine reichliche Anhäufung von kleinen Rundzellen. Zu der Einlagerung in Riesenzellen muß auf die Befunde von Ribbert (17) und Obici Bezug genommen werden. Besonders legt Ribbert diesen Riesenzellen große Wichtigkeit bei der Zerstörung der Myzelfäden bei. Weniger Wert scheint Obici auf Grund seiner Experimente diesen Zellen beizumessen, da er, „trotz des Fehlens der Riesenzellen, starken Zerfall und teilweise Zerstörung der Filamente beobachtet habe“. Nach meinem Dafürhalten handelt es sich bei diesen Riesenzellen um Fremdkörperzellen nach der Auffassung von Krückmann (12), und zwar mögen sie hervorgegangen sein aus der Verschmelzung mehrerer präexistenter, geschwellter Alveolarepithelien. Sie stellen also Konglutinations-Riesenzellen nach der von Dürck (6) vorgeschlagenen Bezeichnung dar. Ob ihnen Phagozytose zukommt, möchte ich nicht entscheiden, halte es aber für wahrscheinlich.

Es fragt sich nun zum Schlusse: haben wir es mit einer primären Ansiedelung des Aspergillus fumigatus zu tun, oder konnte sich derselbe erst sekundär, auf Grund einer Schädigung der Lungen, dort entwickeln?

---

1) S. auch Stein, R. O., Die Fadenpilzerkrankungen des Menschen. München 1914.

Es ist bekannt und durch die Untersuchungen von Bodin und Lenormand (2), von Ceni und Besta (4) u. a. m. bewiesen, daß Aspergillus fumigatus giftige Eigenschaften besitzt, und daß dieses Gift sowohl durch Erhitzen im Wasserbade, als auch in der Trockenhitze kaum in seiner Toxizität beeinflußt werden kann. Bei dem Eindringen dieses Krankheitserregers muß es demnach zu Reizwirkungen auf das Gewebe kommen, die einerseits bedingt sein können durch die Anwesenheit des Pilzes selbst, andererseits durch die Ausscheidung seiner Giftprodukte. Beide wirken entzündungserregend, und dadurch erkläre ich mir die Entstehung der pneumonischen Infiltrate. Für diese Erklärung glaube ich, auch das ganze histologische Bild in Anspruch nehmen zu können. Dort finden sich keine Gewebsdefekte, auf Grund deren sich eine sekundäre Ansiedelung des Krankheitserregers bewerkstelligen ließe, wie dies z. B. in einem von Oberndorfer (25) mitgeteilten Sputumuntersuchungsbefunde angenommen werden kann, wo sich Aspergillus fumigatus neben einer Spitzentuberkulose fand[1]). Im Gegenteil zeigt das Gewebe jene Form, welche dafür spricht, daß der entzündliche Reiz von dem eingewanderten Parasiten ausging (Exsudatzellen, Riesenzellen). Besta (26) z. B. weist sogar auf das Reizvermögen der Sporen besonders hin, wodurch Anhäufungen von Leukozyten und Entzündungserscheinungen hervorgerufen werden. Nachdem bei der Obduktion des Kadavers in unserem Falle sonst keinerlei pathologische Veränderungen aufgefunden werden konnten, muß die Entscheidung wohl dahin fallen, daß durch das Eindringen des Aspergillus, wahrscheinlich durch Inhalation beim Freßakt, in die Lungen dort primär die Pneumonomycosis zur Entstehung kam.

Literaturverzeichnis.

1) Aschoff, L., Pathologische Anatomie. Bd. 2. Jena 1913.
2) Bodin, E., et Lenormand, C., Recherches sur les poisons produits par l'Aspergillus fumigatus. (Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 26. 1912.)
3) Bosin, H., Beitrag zur Aspergillusmykose der menschlichen Lunge. [Inaug.-Diss.] Königsberg 1902.
4) Ceni, C., e Besta, C., Sulla persistenza del potere vitale e patogeno della spora aspergillare nell'organismo animale. (Riv. speriment. di freniatr. Vol. 31.)
5) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie.
6) Dürck, Studien über die Aetiologie und Histologie der Pneumonie im Kindesalter und der Pneumonie im allgemeinen. (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 58. 1897.)
7) Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung. (Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 1. 1881.)
8) Grawitz, P., Ueber Schimmelvegetation im tierischen Organismus. (Virch. Arch. Bd. 81.)
—, Experimentelles zur Infektionsfrage. (Berlin. klin. Wochenschr. Jahrg. 18. No. 14. 1881.)
9) Grohé, Berlin. klin. Wochenschr. 1870.
10) Koch, Ibidem. 1881.
11) Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganism. Bd. 5. Jena 1913.
12) Krückmann, Ueber Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperzellen. (Virch. Arch. Bd. 138.)
13) Lichtheim, Ueber pathogene Schimmelpilze. (Berlin. klin. Wochenschr. 1882.)
—, Ueber pathogene Mucorineen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7.)
14) Obici, A., Ueber die pathogenen Eigenschaften des Aspergillus fumigatus. (Zieglers Beitr. Bd. 23. 1898.)
15) Kohn, W., Med. Wochenschr. 1893. No. 50.

1) Siehe auch Sticker, G., Sputum. (Eulenburgs Realenzyklop. d. gesamt. Heilkunde. Berlin-Wien 1913.)

16) Rénon, Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris 1897.
17) Ribbert, Ueber den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus. (59. Vers. Deutsch. Naturf. 1886.)
18) Saxer, Pneumonomycosis aspergillina. Jena 1900.
19) Schütz, Ueber das Eindringen von Pilzsporen in die Atmungswege etc. (Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 2. 1884.)
20) Sticker, Schimmelpilzerkrankungen der Lunge. (Spez. Path. u. Ther. von Nothnagel. Bd. 14. 1900.)
21) Virchow, R., Virch. Arch. Bd. 9. 1856.
22) Weichselbaum, Wien. med. Wochenschr. Jahrg. 28. 1878. No. 49.
23) Widal, Eine mykotische Pseudotuberkulose. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 9.)
24) Otto, M., Ueber die Giftwirkung einiger Stämme von Aspergillus fumigatus usw. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. 1906.)
25) Oberndorfer, S., Aspergillus fumigatus im Sputum. (Sitzungsber. d. Aerztl. Ver. München. Bd. 20. 1910.)
26) Besta, C., Sopra il potere patogeno dell'Aspergillus fumigatus. (Riv. sperim. di freniatr. Vol. 31.)

Umwandlung der Malariaparasiten oder Mischinfektionen?

[Vorläufige Mitteilung.]

Von Dr. med. et phil. **Carly Seyfarth,** Leipzig,
Kgl. Sächs. Oberarzt, Chefarzt der Abteilung G. der Deutschen Sanitätsmission für Bulgarien.

Mit 2 Kurven im Text.

Die Frage, ob es 3 verschiedene, streng voneinander zu trennende Arten von Malariaplasmodien beim Menschen gibt, oder ob es nur eine einzige Art ist, die unter den Einwirkungen der verschiedenen Klimata auf den Menschen variiert, gewinnt von neuem Bedeutung. Laveran, Marchiafava, Celli und andere nahmen einen polymorphen Parasiten an, bis andere Forscher, vor allen Golgi, die strenge Trennung herbeiführten. Diese hat sich bis heute erhalten. Es gilt bei den deuschen Forschern als allgemein gültiges Dogma in der Malarialehre, mehrere Plasmodienarten, die Erreger der Malaria tertiana, der Quartana und Tropica, streng voneinander zu unterscheiden.

Nach meinen Erfahrungen, die auf der Beobachtung und Behandlung von mehreren Tausend Malariakranken in einem Zeitraum von 2¾ Jahren in G. (Südostbulgarien) beruhen, darf diese Frage jedoch nicht als endgültig entschieden angenommen werden.

Es fiel bereits in der ersten Zeit unseres Hierseins auf, daß im Frühjahr Tertianarezidive den im Herbst und Winter durchgemachten Tropicaerkrankungen folgten, ohne daß Neuinfektionen angenommen werden konnten. Aehnliche Beobachtungen sind ja schon früher von A. Plehn gemacht worden, der einen Fall aus Togo beschrieb, welcher in Deutschland beim 1. Rückfall Tropicaparasiten, in einem späteren Tertianaparasiten aufwies. Auch andere Autoren, in neuester Zei

Stransky[1]), Heinrich[2]), Forschbach und Pyszkowski[3]) machten darauf aufmerksam.

1. Ehe ich auf diese Beobachtungen näher eingehe, sei ein kurzer Ueberblick über das auffällige und für unsere Frage sehr wichtige jahreszeitliche Auftreten der Malaria in G. gegeben. In der ersten Hälfte des Monats Juni sahen wir die ersten vereinzelten Neuinfektionen von Mal. tertiana, die sich bis Ende Juni allmählich vermehrten. Von da an stieg die Zahl der Tertianaerkrankungen plötzlich erheblich, um Anfang Juli den Höhepunkt zu erreichen. Tropicaneuinfektionen sah ich zuerst Mitte Juli. Allmählich traten mehr auf, um Anfang August noch plötzlicher als die Tertiana an Heftigkeit und Umfang zuzunehmen. In dem Maße, wie die Tropicafälle sich häuften, verminderte sich die Tertiana, um für die Zeit von Mitte August bis Mitte Oktober der Tropica gänzlich das Feld zu räumen. Von Ende Juli bis Ende Oktober vollständiges Vorherrschen der Tropicaerkrankungen. Von da an allmähliches Abnehmen der Tropica, schwaches Wiederaufflackern der Tertiana. Von Anfang November an Zahlreicherwerden der Fälle von Tropica + Tertiana. Von Mitte November an Auftreten mehrerer Fälle von Tropica + Quartana. Von Anfang Dezember an bis Ende März auffallende Häufung von Erkrankungen an Mal. quartana, während dieser Zeit auch vereinzelte Tropika- und zahlreichere Tertianarezidive. Von Anfang Februar an Tertianarezidive nach im vorhergehenden Herbst überstandener Tropica. März, April, Mai überwiegendes Auftreten von Tertianarezidiven nach alten Malariaerkrankungen, zahlreiche Tertianarezidive bei Tropica + Tertiana, ganz vereinzelte Tropicarezidive. Anfang Juni sahen wir dann daneben wieder die ersten vereinzelten Neuinfektionen von Mal. tertiana.

Dieses auffällige Verhalten der epidemiologischen Monatskurven bei den einzelnen Malariaparasitenarten wird allgemein dadurch erklärt, daß die einzelnen Parasitenformen eine besondere Vorliebe für die einzelnen Jahreszeiten zeigen. Ziemann meint, daß diese Verschiedenheit möglicherweise auf eine besondere Eigentümlichkeit der betreffenden Parasitenart zurückzuführen ist. Wir hätten ja auch keine bestimmte Erklärung dafür, warum unter verwandten Pflanzen die einen im Frühjahr, die anderen im Herbst blühen. Meines Erachtens ist dies kein vollkommener Beweis dafür, daß Uebergänge der einzelnen Parasitenarten nicht möglich wären. Man könnte vielmehr mit dem gleichen Recht annehmen, daß neben dieser Vorliebe bestimmter Parasitenarten für gewisse Jahreszeiten auch ein Uebergang einer Parasitenart in eine andere stattfindet.

2. Für die Möglichkeit eines solchen Ueberganges sprechen ferner jene schon erwähnten Fälle von mikroskopisch nachgewiesenen Tertianarezidiven im Frühjahr nach im Herbst und Winter ungenügend behandelten, mikroskopisch festgestellten Tropicafällen. Wir beobachteten mehr als 220 derartiger Fälle, wobei bei allen „dicken Tropfen"-Präparaten der Tropicafälle besonders auf Mischinfektionen geachtet und gesucht worden war.

Beispiel I. Soldat G. St. T. (Bulgare), 22 Jahre alt, Eisenbahner aus T. (Altbulgarien).

Seit 3 Monaten (Ende August) hat Pat. Fieberanfälle. Früher ist er nie krank gewesen. Sehr oft hat er Chinin genommen. Am 26. Nov. begab er sich wegen

1) Stránský, Med. Klin. 1918. S. 311 ff.
2) Heinrich, Wien. klin. Wochenschr. 1917. No. 42.
3) Forschbach u. Pyszkowski, Deutsch. med. Wochenschr. 1918. S. 238 ff.

Fiebers ins Malariaspital der Deutschen San.-Miss. f. Bulg. in G. Krankengesch. 8080. Hier wurde er vom 26. Nov. bis 9. Jan. wegen Malaria tropica behandelt. Blutuntersuchungen:

26. Nov. Trop. 0++)++ (zahlreiche Tropicaringe, viele Halbmonde); Austr. u. dicker Tropfen.

27. Nov. Trop. 0++)++ (zahlreiche Tropicaringe, viele Halbmonde); Austr. u dicker Tropfen.

11. Dez. Trop.)++ (zahlreiche Halbmonde); dicker Tropfen
25. „ „)+ (einzelne „); „ „
30. „ „)+ (vereinzelte „); „ „
7. Jan. negativ

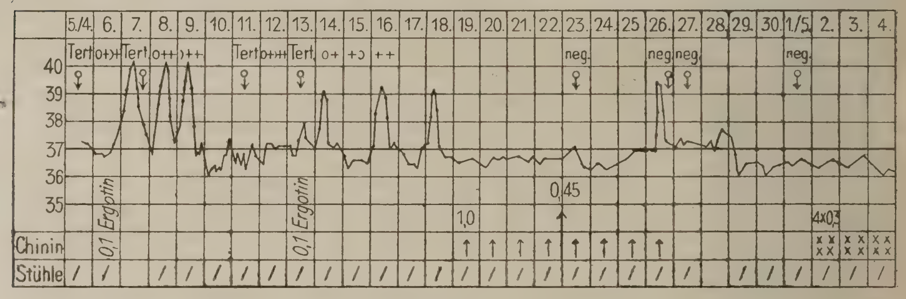
Behandlung 28. Nov. bis 1. Dez. täglich Chinin Ureth. 1,0 g intramusculär
2. Dez. bis 5. Dez. täglich 1,6 g Chinin in Lösung
11. „ „ 14. „ „ 1,2 g „ „ „
15. „ „ 18. „ „ 1,6 g „ „ „

Von nun an wöchentlich an 2 Tagen je 1,2 g in Lösung. Nachbehandlung mit Liq. arsenic. Fowleri und Decoct. cort. Chinae.

Am 31. Dez. erhielt Pat. eine intravenöse Injektion von 0,45 Neosalvarsan, am 10. Jan. wird er zur Weiterbehandlung zur Truppe entlassen. Unregelmäßig trank er dort Chinin. Ende Februar bekam er zum 1. Male wieder Fieber. Seit Mitte März hat er dann wieder Fieberanfälle, und zwar täglich abends. Chinin hat er zum letzten Male vor 3 Tagen getrunken. Seitdem hat er kein Fieber.

Status 5. April.

Großer, schlanker Pat. in mittlerem Ernährungszustande, sehr blaß. Innere Organe o. B. Milz überragt Rippenbogen um 2 Querfinger. Im peripheren Blut Tertiana-



Kurve 1.

ringe und -gameten (dick. Tropfen u. Ausstr.). Am 6. April erhält er zur Aktivierung eine intramuskuläre Injektion von 0,1 Ergotin. Am 7., 8. nnd 9. hat er je einen Fieberanfall mit Schüttelfrost, Hitze, Schweiß. Bei 3-stündlich, Tag und Nacht angefertigten dicken Tropfen und Ausstrichen gelingt es nicht, einen bestimmten Entwickelungsgang der Parasiten festzulegen. Es finden sich fast zu allen Zeiten etwa gleichviele Entwickelungsformen von Tertiana-schizonten und -gameten, und zwar junge, halb- und ganz erwachsene Parasiten. Vom 10. an spontanes Ausbleiben der Fieberanfälle. Am 13. zur Aktivierung abermals 0,1 Ergotin. Pat. hat nun am 14. vormittags 8 Uhr, am 16. vormittags 7 Uhr, am 18. vormittags 6 Uhr je einen typischen Tertianafieberanfall. Am 18. wird bei Serienausstrichen der typische Entwickelungsgang der Tertianaparasiten gefunden: Vor dem Fieberanstieg Teilungsformen, dann junge Schizonten bei Fieberhöhe, halberwachsene bei und nach Fieberabfall und danach ganz erwachsene Schizonten und Gameten gefunden. Nie wurden Tropicaparasiten während der so häufig angefertigten Blutpräparate gefunden.

Am 19. April setzte die bei uns übliche kombinierte Chinin-Neosalvarsanbehandlung ein. Siehe Kurve. Typische Nachbehandlung. Vom 23. April an ist das Blutpräparat negativ. Am 26. April Pseudorezidiv: Temperaturanstieg ohne Schüttelfrost und sonstige Beschwerden. Blutbefund: dicker Tropfen negativ. Am 25. Mai wird Pat. zur Weiterbehandlung zur Truppe entlassen.

Daß die betreffenden Kranken nach Ablauf der Tropicainfektionen durch Tertiana neu- oder superinfiziert worden waren, halten wir für ausgeschlossen, da nur solche Fälle als sicher gerechnet wurden, die noch im Dezember Tropicaparasiten im Blute hatten, bzw. wegen

Malaria tropica in Behandlung waren. In zahlreichen, von anderen Autoren beobachteten ähnlichen Fällen konnten Superinfektionen infolge Anopheles-sicherer Unterbringung der Kranken (Heimat) für ausgeschlossen gelten.

Das Nächstliegende wäre, an Mischinfektionen von Tropica und Tertiana zu denken. Mischinfektionen sind ja nicht selten, und gerade in der hiesigen Gegend findet der aufmerksame Beobachter sehr häufig im Blut das Nebeneinander zweier Parasitenarten. Außerdem sind Mischinfektionen leicht möglich, da die Betreffenden bei der hiesigen großen Infektionsmöglichkeit allnächtlich mehreren neuen Infektionen ausgesetzt sind. Deswegen nehmen die meisten Autoren, die ähnliche Beobachtungen gemacht haben, solche ohne weiteres an. Immerhin wäre es aber verwunderlich, daß die Chinin-Neosalvarsandarreichung die schwer bekämpfbaren Tropicaformen vernichtet hätte, den leichter angreifbaren Tertianaparasiten gegenüber aber machtlos blieb. Es gibt aber auch sehr hartnäckige Tertianaformen, und mit solchen rechnen die betreffenden Autoren.

Wichtig ist auch die Feststellung, daß wir in den Sommermonaten selten, im Frühjahr und vor allem im Spätherbst dagegen viel häufiger im Blut das Nebeneinander zweier Parasitenarten finden, bei denen es fraglich erscheint, ob sie sämtlich durch Mischinfektionen zu erklären sind.

Genaue Nachprüfung der zahlreich wiederholten, aufgehobenen, dicken Tropfenpräparate einiger unserer Fälle während der Tropicaerkrankung ergab nicht das Vorliegen von Mischinfektionen in den Präparaten.

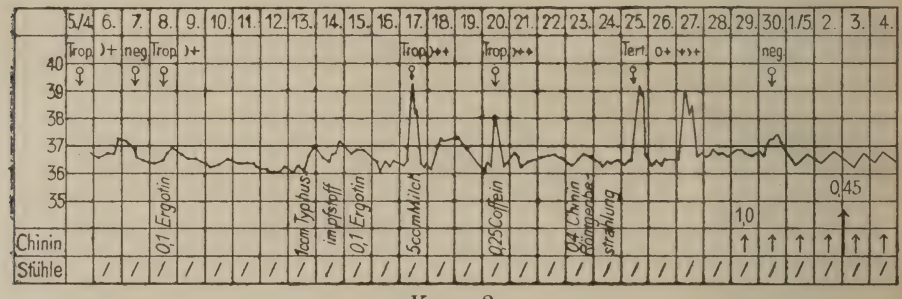
Angesichts dieser Feststellungen muß an die Umwandlung der Tropica- in Tertianaparasiten gedacht werden.

In entsprechender Weise beobachteten wir im Winter Quartanarezidive im Anschluß an vorhergegangene Tropicaerkrankungen, einige Male auch nach Tertianaerkrankungen. Die künstliche Erzeugung, von der wir noch sprechen werden, von solchen Quartanarezidiven bei Tropica- oder Tertianagametenträgern gelang uns bisher noch nicht. Hierzu scheinen neben einem starken Herabgehen des Blutdruckes vor allem ganz bestimmte klimatische, besonders thermische Einflüsse (Wechsel zwischen Wärme und Kälte) nötig zu sein. Quartana beobachteten wir hier, bis auf ganz einzelne seltene Fälle, ausschließlich in der kälteren Jahreszeit, im Winter und Frühling. Im milden Winter 1915/16 und 1916/17 sahen wir nur vereinzelte Fälle. Im strengen Winter 1917/18 beobachteten wir auffallend viele Quartanafälle. Zum größten Teile waren bei den Betreffenden im vorhergehenden Jahre ungenügend behandelte Tropica- oder Tertianaerkrankungen vorangegangen. Als es sogar Schnee und Eis in G. gab, eine hier an der Küste des Aegäischen Meeres seit Jahrzehnten nicht beobachtete kalte Witterung einsetzte, mehrten sich die Quartanaerkrankungen so, daß zeitweilig 30 Proz. des Bestandes des Malariaspitals Quartanakranke waren.

3. Ich glaube, einen weiteren Anhaltspunkt für die Annahme, daß es sich in den oben erwähnten Fällen vielleicht doch nicht um Parasitenwechsel nach Doppelinfektionen, sondern um Parasitenumwandlung handelte, durch die künstliche Erzeugung von Tertianarezidiven bei Tropicagametenträgern gefunden zu haben. Bei Tropicahalbmondträgern gelang es uns im Frühjahr, wie Beispiel II zeigt, durch Ergotin- oder Adrenalinspritzen, durch Injektionen von Diphtherie-,

Typhus- und anderen Schutzsera, die wir zur Aktivierung der latenten Malaria injizierten, Tertianarezidive hervorzurufen. Und zwar waren es solche Leute, bei denen, trotz mehrmaliger dicker Tropfenpräparate, nur Tropicahalbmonde, keine Tertianagameten, gefunden wurden. Sie hatten im Herbst und Winter reine Tropicaerkrankungen durchgemacht und kamen im Februar bis Mai als Gametenträger mit Klagen über Kopfschmerzen, Anämie usw. ins Spital. Wir fanden die auffallende Tatsache, daß nach diesen Injektionen im Frühjahr die Tropicahalbmonde allmählich verschwanden und typischen Tertianaringen und Gameten Platz machten. Manchmal trat erst ein Fieber von quotidianem Typus mit typischen Tertianaparasiten auf, aus dem später typische Tertianaanfälle hervorgingen. Hierbei muß erwähnt werden, daß nicht sämtliche Tropicagametenträger nach Aktivierung im Frühjahr Tertianarezidive bekamen, einige wenige erhielten Tropicarezidive. Bei mehreren gelang die Aktivierung überhaupt nicht.

Falls eine Umwandlung stattfindet, so ist sie von ganz bestimmten klimatischen Einflüssen abhängig. In der warmen Jahreszeit gelang es nie, Tertianarezidive bei Tropicagametenträgern zu erzeugen. Auch die Feststellung, der wievielte Rückfall vorliegt, und ob sich der Betreffende im 1. Jahre der Malariaerkrankung befindet, oder ob er bereits mehrere



Kurve 2.

Jahre an Malaria leidet, ist wichtig. Die letzteren scheinen weniger zu Tertianarezidiven zu neigen.

Alle diese Versuche sind natürlich nicht beweisend für eine Parasitenumwandlung. Es kann eben auch hier das eventuelle gleichzeitige Vorliegen einer latenten Tertianainfektion nicht völlig ausgeschlossen werden.

Beispiel II. Soldat T. J. A. (Türke), bulg. Art.-Reg. . . ., 20 Jahre alt, Bauer aus G.

Seit 6 Monaten befindet sich Pat. in der hiesigen Gegend. Früher ist er nie krank gewesen. Ende vorigen Jahres hatte er oft Fieber, einige Tage wurde er deswegen auch in einem Spital behandelt. Damals bekam er nach Chinineinnahme Urticaria. Seitdem hat er nie wieder Chinin genommen. Seit 8 Tagen hat er abermals Beschwerden, „Feuer in allen Gliedern“, Kopf-, Brust- und Magenschmerzen.

Großer Pat. in mittlerem Ernährungszustand von etwas blasser Hautfarbe. Innere Organe o. B. Abdomen weich, druckempfindlich in der Appendixgegend. Milz überragt Rippenbogen um Handbreite. Im dicken Tropfen vereinzelte Tropicahalbmonde, die auch in späteren, öfters wiederholten dicken Tropfen gefunden werden. Tertianagameten fanden sich nicht in den Blutpräpraraten. Zur Aktivierung erhält Pat. Injektionen: am 8. April 0,1 Ergotin, am 13. April 1 ccm Typhusimpfstoff, am 15. April 0,1 Ergotin, am 17. April 5 ccm sterile Milch. Pat. hat danach einen Temperaturanstieg ohne Schizonten im peripheren Blut, wie er auch bei anderen Pat., die die gleiche Injektion erhielten, beobachtet wurde, ebenso am 20. April nach der subkutanen Injektion von 0,25 g Koffein. Am 24. April erhielt er eine Reizdosis von 0,4 Chinin und eine Röntgenbestrahlung der Milz von 5 X-Einheiten 10 Min. lang.

Am 25. April mittags 12 Uhr und am 27. April vormittags 8 Uhr Einsetzen je eines typischen Tertianaanfalles, Schüttelfrost, Hitze, Schweiß. Typische Tertianaparasiten in den bekannten Entwickelungsstadien in den mehrmals wiederholten Ausstrichen. Keine Tropicahalbmonde in dem gleichzeitig gemachten dicken Tropfen.

29. April Einsetzen der typischen kombinierten Chinin-Neosalvarsankur. Pat. verträgt Chinininjektionen ohne Beschwerden. Typische Nachbehandlung. Blutpräparat ist vom 30. April an parasitenfrei. Rekonvaleszenz ohne Besonderheiten. Pat. wird am 22. Mai zur Weiterbehandlung zur Truppe entlassen.

4. Bisher war noch völlig unerklärt das ganz isolierte Auftreten einzelner Fälle von gewissen Malariaformen, z. B. von Quartana oder Tropica in einer Gegend, wo sonst nur Tertiana vorkommt. So hat Mühlens bei seinen Untersuchungen in Nordwestdeutschland nur ganz lokal isolierte und einzelne Fälle von Quartana festgestellt. Wie hätte sich diese Art jahrelang als solche in derartig sporadisch auftretenden Fällen erhalten können?

Zwanglos könnten solche Beobachtungen durch die Möglichkeit des Ueberganges einer Parasitenart in eine andere erklärt werden.

5. Auch die von vielen Forschern angeführte Tatsache, daß es tatsächlich Orte, Gegenden, vor allem Inseln gibt, wo nur Tertiana, Quartana bzw. Tropica vorkommt, spricht nicht gegen die Annahme, daß unter gewissen klimatischen Bedingungen, die dort eben nicht oder wenigstens jetzt nicht mehr vorhanden sind, Uebergänge der einzelnen Parasitenarten im Menschen möglich wären.

6) Die Tatsache, daß man im Stechmückenleib immer den morphologischen Unterschied während des geschlechtlichen Zyklus der Hämosporidien beobachten kann, und die Feststellung, daß man durch Ueberimpfung von Malariablut im Impfling stets nur denselben Fiebertypus und dieselbe Form erzeugt hat, sprechen meines Erachtens nicht gegen die obige Annahme.

Angesichts dieser Feststellungen darf die Möglichkeit der Umwandlung einer Parasitenart in eine andere nicht unbeachtet bleiben. Laveran und viele namhafte französische Gelehrte halten ja noch heute an der Einheitlichkeit der Malariaparasitenformen fest und geben nur ihren Polymorphismus zu. Auch einer der bedeutendsten deutschen Malariaforscher, A. Plehn, betrachtet die als verschiedene Arten angesprochenen Parasitenformen als mehr oder weniger konstante Typen ein und derselben Spezies, deren Entwickelungsgang hauptsächlich von klinischen Faktoren, in zweiter Linie von Rasse- und persönlichen Eigenschaften des Wirtes abhängt, welcher sie beherbergt. Einwandfreie Beweise dafür haben sie nicht erbringen können. Deshalb ist diese „unitaristische" Auffassung von den übrigen deutschen Forschern verworfen worden, aus Gründen, die jedoch, wie Forschbach sagt, ebenfalls nicht den strengen Anforderungen einer biologischen Beweisführung genügen. Die Gewichtigkeit einzelner Beweise für die Artverschiedenheit, namentlich die bekannten morphologischen Unterschiede sind ja auch so schwerwiegend, daß sich ihnen nach dem bis jetzt Erforschten noch niemand entziehen kann. Es müssen 3 Arten von Malariaplasmodien: Tertiana-, Quartana- und Tropicaparasit, unterschieden werden. Aus morphologischen Gründen muß nach Ziemann außerdem angenommen werden, daß die Tropicaparasiten sogar in 2 Spezies, mindestens aber in 2 Varietäten zerfallen.

Phylogenetisch gehen wahrscheinlich alle 3 Arten ursprünglich auf ein gemeinsames Plasmodium zurück, von dem anderseits die Malariaparasiten der Tiere abzweigen. Vielleicht ist aus jenem Plasmodium

der Tertianaparasit hervorgegangen, von dem sich wieder Quartana- und Tropikaparasit abzweigen. Hiergegen würden aber manche Feststellungen der Zoologen (Doflein, Hartmann) sprechen.

Zusammenfassend möchte ich auf Grund der vorliegenden kritischen Betrachtung sagen: Die Unitarier gehen meines Erachtens mit ihrer Annahme zu weit. Es kann nach den bisher Erforschten nicht angenommen werden, daß alle 3 Parasitenarten nur verschiedene und nach den äußeren Entwickelungsbedingungen wechselnde Ausdrucksformen eines und desselben Parasiten sind. Es muß jene scharfe Trennung aufrechterhalten werden. Weitere Forschungen müssen aber feststellen, ob sich meine Vermutung bestätigt. Es sind 3 Arten von Malariaplasmodien zu unterscheiden. Uebergänge der einzelnen Parasitenarten sind unter gewissen Bedingungen jedoch möglich. Sie können vorkommen. Vollzieht sich ein solcher Uebergang, so geschieht er gesetzmäßig. So können Tertianaparasiten im Frühjahr, bzw. in entsprechendem Klima aus Tropicagameten hervorgehen, Quartana im Winter bzw. ersten Frühjahr aus Tropica- oder Tertianagameten. Für andere Uebergänge haben wir bis jetzt keine Anhaltspunkte. Klimatische, uns bisher noch unbekannte Einflüsse auf die Gametenträger scheinen diese Umwandlung zu beeinflussen. In manchen Gegenden, besonders in solchen mit subtropischem Klima, scheinen vor allem solche Bedingungen gegeben zu sein. Deshalb sind dort solche Uebergänge häufiger.

Dabei darf, außer den oben angeführten Bedenken, nicht verkannt werden, daß die letzten Bausteine für diese Annahme noch fehlen. Sichere morphologische Uebergangsformen habe ich bisher noch nicht den können. Vielleicht vollziehen sich aber jene Umwandlungen nicht in dem leicht zu untersuchenden peripheren Blut, sondern in den inneren Organen, in den Kapillaren, im Knochenmark und in der Milz, ebenso wie sich ja auch ein großer Teil des Entwickelungsganges des Tropicaparasiten für gewöhnlich nicht im peripheren Blut abspielt.

Anf jeden Fall möchte ich darauf aufmerksam machen, diesen Fragen größere Aufmerksamkeit zu schenken. Diese Feststellungen sind ja nicht nur von theoretischer, sondern auch von großer praktischer Wichtigkeit. Jene Fälle, die im Sommer und Herbst bei der ersten Aufnahme und bei den nächsten Rezidiven Tropicaparasiten gezeigt, und bei denen wir im kommenden Frühjahr Tertianarezidive vorausgesagt hatten, kamen ja tatsächlich dann mit typischen Tertianaparasiten an. Während sie Tropicaparasiten zeigten, hatten sie die verschiedensten kombinierten Chinin-Neosalvarsankuren nicht völlig heilen können. Als jedoch nun im Tertianarezidiv unsere typische Chinin-Neosalvarsanbehandlung einsetzte, gelang es, die gesamte Infektion auszuheilen. Ein Fingerzeig für den weiteren Ausbau der Therapie chronischer Malariafälle.

Nachdruck verboten.

Zur Aetiologie der Febris quintana.

Von Oberstabsarzt Prof. Dr. **H. Werner**,
Hygieniker, Rumänien-West.

Mit 2 Figuren im Text.

Mit Rücksicht auf den Umstand, daß mit dem Seltenerwerden der Quintana ihre Erforschung immer schwieriger geworden ist, erscheint es angezeigt, das bisher Festgestellte zu sichten und weitere Ergebnisse mitzuteilen.

Von bisher sicher feststehenden Ergebnissen ist zunächst die Uebertragung von Mensch zu Mensch durch Blut in der Anfallszeit zu erwähnen, welche Werner und Benzler (München. med. Wochenschr. 1916. No. 38) gelungen ist. Durch solche Selbstinfektionen wurde der Beweis erbracht, daß das Virus der Quintana im Blute kreist, und zwar sowohl im definibrierten wie im nicht defibrinierten, daß es durch experimentelle Infektion auf andere Menschen übertragbar ist und daß die Inkubation bei intramuskulärer Infektion gegen 3 Wochen beträgt. Die Fortsetzung dieser Versuche an Menschen mit filtriertem Blut erscheint notwendig, um ein Urteil über die Filtrierbarkeit des Virus zu gewinnen.

Ueber Uebertragung durch Läusestich wird später berichtet werden. Uebertragungsversuche auf Tiere hatten bisher keine sicher positiven Ergebnisse. Von Werner wurden 4 Mäuse teils subkutan, teils intraperitoneal zu infizieren versucht, stets mit negativem Ergebnis.

Die angeblich positiven Ergebnisse Jungmanns und Kuczynskys bei Mäusen[1]) entbehren der sicheren Beweise für gelungene Uebertragung. Auch Hunde und Meerschweinchen, die Werner zu infizieren versuchte, blieben ohne charakteristische Kurven.

Rocha-Lima[2]) hatte bei Uebertragungsversuchen auf Meerschweinchen das Ergebnis, daß ein beträchtlicher Teil seiner Versuchstiere (7 unter 44) Fieberkurven aufwies, die annähernd dem Wesen und Verlauf des Fünftagefiebers entsprachen. Rocha-Lima macht darauf aufmerksam, daß diese Fieberkurven nicht denen von Fleckfiebermeerschweinchen glichen. Die 36 übrigen mit Quintanablut eingespritzten Meerschweinchen hatten keine oder nicht charakteristische Kurven.

Die Untersuchungen des Blutes auf Gebilde, die als Erreger der Krankheit angesprochen werden könnten, hatten vorwiegend negative Ergebnisse.

---

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1917. S. 359.
2) München. med. Wochenschr. 1917. No. 44 u. 45.

Spirochätenbefunde.

Spirochäten als vereinzelte Befunde, die nicht die sichere Ueberzeugung gaben, daß es sich dabei um die Erreger gehandelt hat, wurden gefunden von Werner, Jungmann, Korbsch, Müller und Riemer. Letzterem[1]) gelang es in 1 Falle, die Vermehrung einer Spirochäte durch Aussaat von Krankenblut in inaktiviertes menschliches Serum zu beobachten. Darüber hinausgehende Feststellungen sind anscheinend auch Riemer nicht gelungen.

Spirochätennachweis in Versuchstieren, denen Quintanablut übertragen wurde, ist nie gelungen. Auch in Läusen, welche Quintanablut gesogen hatten, wurden Spirochäten nicht gefunden.

Strongyloplasmen.

Ueber Befunde von strongyloplasmenähnlichen Gebilden berichten Werner und Benzler (München. med. Wochenschr. 1916. No. 38 und 1917. No. 21). Aërobe Züchtungsmethoden aus dem Blute der Quintanakranken ergaben Werner und Benzler stets negative Resultate. Sie wandten sich deshalb anaëroben Kulturen zu (Ueberschichtung mit Paraffinöl, Pyrogallussäureabsorptionsverfahren nach Buchner) und verwandten als Nährböden steril entnommenes Menschenserum, inaktiviert, und Nährböden, welchen Ascitesflüssigkeit und Menschenserum zugesetzt war.

Während nun die Serumröhrchen, mit einigen Kubikzentimetern Anfallsblut beschickt, keine besonderen Wachstumserscheinungen zeigten, entstand über den ascites- und serumhaltigen Agarröhrchen innerhalb der zugesetzten Blutmenge nach etwa 4—7 Tagen eine hauchartige Trübung, die sich im Laufe der nächsten Wochen langsam vergrößerte. Kontrollascitesröhrchen, die mit Blut von Gesunden in gleicher Weise beschickt waren, zeigten eine ähnliche Trübung, die sich jedoch nicht so stark vergrößerte und schärfer begrenzt war. In den mit Krankenblut beschickten Röhrchen zeigten sich mikroskopisch feinste Körnchen, die den Eindruck von Organismen machten. Diese Organismen waren beträchtlich kleiner als gewöhnliche Staphylokokken ($^1/_4$—$^1/_3$ Durchmesserlänge).

Die Grundform ist kugelig; ovale Formen sind selten; bisweilen sind auch Hantelformen sichtbar. Eine Umhüllung des dichteren Protoplasmakernes der Organismen mit einer weniger dichten Hülle ist nach dem mikroskopischen Aussehen wahrscheinlich.

Diese Gebilde färben sich mit verdünnter, leicht alkalischer Giemsa-Lösung, wobei ein roter Farbton entsteht. Weiterzüchtung gelang in einigen Fällen bis zur 3. Kultur.

Mit Rücksicht auf die Größe, die geringe Züchtbarkeit und das sonstige biologische Verhalten habe ich die Organismen als Strongyloplasma febris quintanae bezeichnet (Fig. 1).

Der mikroskopische Nachweis dieser Gebilde im peripheren Blut der Quintanakranken stößt dadurch auf Schwierigkeiten, daß Körnchen-

1) Riemer, München. med. Wochenschr. 1917. S. 92.

befunde anderer Art im Blute schwer oder gar nicht von diesen kleinen Gebilden sich unterscheiden lassen. Wir haben deshalb darauf verzichtet, aus dem Befunde solcher Körnchen im nativen Präparat weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Es hat den Anschein, als seien diese in den geschilderten anaëroben Kulturen von Werner und Benzler gefundenen Gebilde mit den in den Läusen von Quintanakranken nachgewiesenen rickettsienähnlichen Gebilden identisch. Diese letzteren werden wir bei der Schilderung der Läuseübertragung noch näher zu schildern haben.

Uebertragung der Gebilde auf Versuchstiere ist morphologisch und kulturell bisher nicht gelungen, doch konnten Werner und Benzler bei 2 Versuchstieren (1 Kaninchen und 1 Katze), welchen sie Kulturaufschwemmungen der geschilderten Art intramuskulär einspritzten, Temperaturkurven feststellen, welche in hohem Maße an Quintana erinnerten.

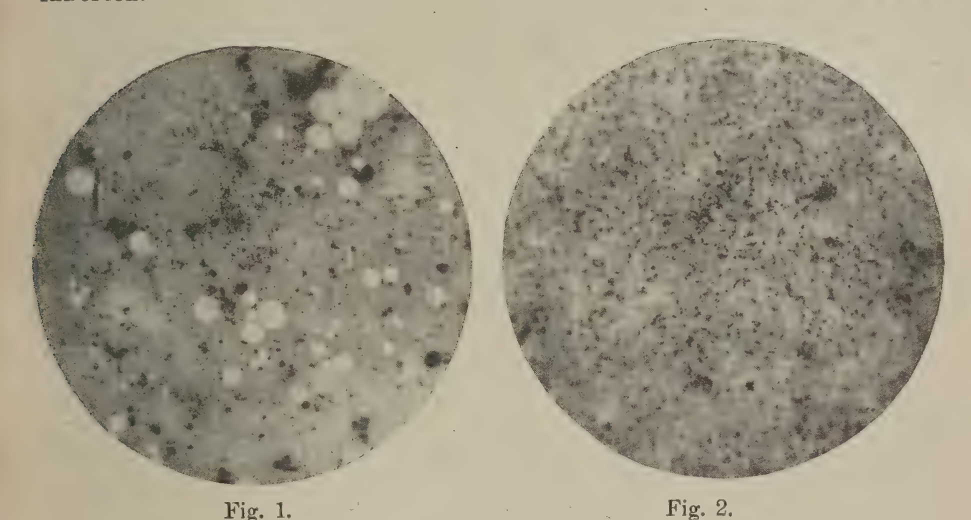


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1. Strongyloplasma febris quintanae. Vergr. 630.

Fig. 2. Rickettsien aus dem Läusemagen nach Saugen von Quintanablut. Vergrößerung 630.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es Werner und Benzler gelungen ist, in anaëroben Kulturen aus dem Blute von Quintanakranken strongyloplasmenähnliche Organismen zu isolieren (Strongyloplasma febris quintanae Werner), welche morphologisch den in den Läusen von Quintanakranken gefundenen Organismen zu entsprechen scheinen. Die Uebertragung auf Versuchstiere ist nicht sicher gelungen.

Diploorganismen (Jungmann und Kuczynsky).

Jungmann und Kuczynsky[1]) fanden im Blute von Quintanakranken, und zwar vorwiegend im dicken Tropfen, größere Gebilde von

1) l. c.

1/6—1/4 des Erythrozytendurchmessers = 1—2 μ Größe. Sie bestehen aus 2 polständigen Kügelchen, welche sich mit Giemsa-Violett färben und die durch eine schmalere Protoplasmabrücke miteinander verbunden sind. Die Größe der Endgranula beträgt 0,3—0,4 μ. Die Organismen sind durch lebhafte molekulare Bewegung ausgezeichnet.

Diese Gebilde finden Jungmann und Kuczynsky teils frei im Blute, teils in Leukozyten. Sie glauben, sie mit Sicherheit von ähnlichen, nichtspezifischen Gebilden, wie man sie im frischen und gefärbten Präparat oft findet, unterscheiden zu können. Im frischen Präparat sieht man, wie jeder erfahrene Untersucher weiß, Körnchengebilde von molekularer Bewegung häufig, auch im völlig normalen Blute; diese von den geschilderten „Erregern“ zu trennen, scheint unmöglich. Aber auch im gefärbten Präparat ist die Trennung von Körnchengebilden anderer Provenienz so schwierig, daß man lediglich aus dem nativen Präparat weitergehende Schlüsse über die Erregerschaft nicht ableiten kann.

Auch von Haerpfer[1]), Zollenkopf[2]) und Brasch[3]) sind Organismen beschrieben und abgebildet worden, welche in die Gruppe der schwer deutbaren Körnchen und Doppelkörnchen gehören, ohne daß es diesen Autoren geglückt ist, überzeugende Beweise für die Erregerschaft dieser Gebilde zu erbringen.

In die gleiche Kategorie gehören auch die Gebilde, welche Josef Koch[4]) als Degenerationsformen von Spirochäten bei der Quintana beschrieben und abgebildet hat. Es handelt sich um körnige Fadengebilde, wie sie bei in Auflösung begriffenem Blut auch von gesunden Menschen lebend und gefärbt gefunden werden, und die aller Wahrscheinlichkeit nach mit den von anderer Seite beschriebenen, für Quintana nicht spezifischen Hämatarachnien (Knack) und Hämatokatenen (Werner) identisch sind.

Die bereits in den ersten Mitteilungen über die Krankheit von Werner und Häußler u. a. ausgesprochene Vermutung, daß die Läuse die Ueberträgerrolle spielten, lenkte die Arbeit mehrerer Untersucher auf diese Insekten.

Der Erreger in der Laus.

Töpfer[5]) war der erste, der darüber Mitteilungen machte. Er beschrieb Organismen im Magen von mit Quintanablut infizierten Läusen, die in hohem Maße den bei Fleckfieberläusen gefundenen Rickettsien gleichen.

Die Gebilde kann man bei Läusen, welche an Quintanakranken im Fieber gesogen haben, etwa vom 5. Tage nach dem Saugen an gerechnet, im Magen der Läuse nachweisen. Nicht alle Läuse, die Blut von Fünftagefieberkranken gesogen haben, weisen diese Parasiten auf. Rocha-Lima, der sich eingehend mit diesen Befunden beschäftigt hat, hatte unter 70 Versuchen an Patienten mit Fünftagefieber 51 positive Ergebnisse in bezug auf die Infektion von mindestens einer Laus mit den Rickettsien, 11 blieben negativ und 6 wurden als nicht vollkommen

1) Med. Klin. 1918. S. 568.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No 34.
3) München. med. Wochenschr. 1916. S. 841.
4) Deutsch. med. Wochenschr. 1918. No. 12.
5) München. med. Wochenschr. 1916. No. 16.

sicher ausgeschaltet. Von 33 Kontrollversuchen an Personen ohne Quintana blieben 26 negativ, bei 6 jedoch infizierten sich die Patienten in gleicher Weise wie bei der Quintana, während 1 Versuch als nicht verwertbar ausgesondert wurde.

Die Fälle mit positivem Rickettsienbefunde betrafen 3mal Malaria, 1 Blasenleiden, 1 Bronchitis und 1 Leistenbruch.

Es ist für diese Versuche beachtenswert, daß sie mit selbstgezüchteten Läusen vorgenommen wurden, daß zweifelhafte (spärliche) Körnchenbefunde als negativ bezeichnet wurden und daß sie durch Schnittpräparate kontrolliert wurden.

Bezüglich des Verhältnisses der Rickettsien zum Epithel des Läusemagens macht Rocha-Lima die Angabe, daß die Rickettsien bei Quintana nie in die Epithelzellen eindringen, im Gegensatz zu denen des Fleckfiebers, die in die Epithelzellen massenhaft eindringen und sie zerstören.

Rocha-Lima benennt die Rickettsien der Quintana und die sonst bei Läusen gefundenen Rickettsien als Rickettsia pediculi, im Gegensatz zu der Rickettsia Prowazekii, die in besonderer Beziehung zum Fleckfieber zu stehen scheint, jedenfalls durch ihr intrazelluläres Vorkommen im Epithel des Magens der Fleckfieberlaus gegenüber der Rickettsia pediculi ausgezeichnet ist.

Werner fand, ebenso wie Töpfer und Rocha-Lima, einen beträchtlichen Prozentsatz der an Quintanakranken infizierten Läuse mit Rickettsien behaftet (Fig. 2).

Kontrolluntersuchungen an Läusen, welche von gesunden Menschen entnommen waren, ergaben Werner jedoch Prozentsätze von Rickettsienbefunden, die nicht viel geringer waren als die der Quintanaläuse. So fand Werner in Weißrußland 5 Proz., in Ostgalizien 6 Proz. und in Rumänien 10 Proz. der von Gesunden entnommenen Läuse rickettsienbehaftet. Nach alledem ist der Beweis für die Erregerschaft der Rickettsien für Quintana nicht erbracht.

Die große morphologische Aehnlichkeit der Quintanarickettsien mit denen des Fleckfiebers und ihr scheinbar ubiquitäres Vorkommen ist trotz des abweichenden Verhaltens den Magenepithelien der Laus gegenüber geeignet, auch die Erregerschaft dieser Rickettsien zweifelhaft zu machen.

Uebertragung der Quintana von Mensch zu Mensch durch die Laus.

Beobachtungen epidemiologischer Art hatten bald nach Bekanntwerden der ersten Fälle von Quintana Werner u. a. dazu geführt, die Vermutung auszusprechen, daß in der Laus der Ueberträger der Krankheit zu suchen sei.

Werner und Benzler[1]) versuchten, experimentell diese Frage zu lösen. Sie setzten Quintanakranken im Anfall Läuse an und ließen diese dann in den nächsten 10 Tagen an 2 gesunden Versuchspersonen saugen. Eine der Versuchspersonen erkrankte nach 8 wöchiger Inkubation an einem typischen Fünftagefieber. Auch Jungmann ist, wie aus einer kurzen Notiz

1) München. med. Wochenschr. 1917. S. 605.

(Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 17) hervorgeht, die Uebertragung von Mensch zu Mensch durch Läuse gelungen.

Zusammenfassung.

Wenn wir das Tatsachenmaterial, das über die Aetiologie und Uebertragung der Quintana bisher vorliegt, kurz zusammenfassen, so ist zu sagen, daß die Uebertragung des Virus von Mensch zu Mensch durch Anfallsblut gelungen ist (Werner-Benzler) und daß die Uebertragung der Krankheit von Mensch zu Mensch durch Läusestich (Werner und Benzler) gleichfalls geglückt ist. Es ist damit der Beweis geliefert, daß das Virus im Blute kreist und daß es von der Laus beim Saugen aufgenommen und durch den Saugakt auf den Menschen übertragen wird.

Ob dabei eine Entwickelung in der Laus stattfindet, oder ob es sich um eine mechanische Uebertragung handelt, ist noch nicht sicher; doch spricht die Wahrscheinlichkeit für die letztere Annahme.

Was die Befunde von angeblichen Erregern anlangt, so haben weder die Spirochätenbefunde, noch die Doppelkörnchenbefunde Jungmanns und Kuczynskys die Ueberzeugung zu begründen vermocht, daß es sich dabei um den Erreger der Krankheit handele. Bezüglich der Rickettsienbefunde in der Laus besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß sie im Zusammenhang mit der Krankheit stehen, jedoch keinesfalls die Sicherheit, daß es sich bei ihnen um den Erreger handelt.

Inhalt.

Adelheim, R., Ueber Leberabszesse nach Typhus und über die Rolle der Typhusbazillen als Eitererreger, S. 497.

v. Nestlinger, Nicolaus, Zur Frage der Kapselbildung des Diplobacillus Morax-Axenfeld, S. 529.

Schöppler, Hermann, Pneumonomycosis aspergillina Leporis cuniculi L., S. 559.

Schürer, Johannes, u. Wolff, Georg, Ueber die Bedeutung der Proteus-Bazillen beim Fleckfieber, S. 517.

Seyfarth, Carly, Umwandlung der Malariaparasiten oder Mischinfektionen? (Vorläufige Mitteilung.) S. 564.

Tormann, Emil, Untersuchungen an gesunden und pestkranken Schweinen über das Vorkommen des Ferkeltyphusbazillus. Ein Beitrag zur Frage der primären Pathogenität dieses Mikroorganismus sowie des Vorkommens von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe bei Schweinen, S. 532.

Werner, H., Zur Aetiologie der Febris quintana, S. 571.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 82. Heft 8.
Ausgegeben am 31. März 1919.

Inhaltsverzeichnis.

I. Verzeichnis der in Band 82 enthaltenen Arbeiten.

Adam, A., Antikörper im Ruhrstuhle. 3
Adelheim, R., Ueber Leberabszesse nach Typhus und über die Rolle der Typhusbazillen als Eitererreger. 497
v. Angerer, Zum Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum. Vorläufige Mitteilung. 1
Braun, H., u. Salomon, R., Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil u. Felix). Ihr Verhältnis zueinander und zu Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen. 243
Bujwid, Odo, Schutzimpfungen mit abgetöteten Bakterien bei Tierseuchen. I. Mitteilung. 308
Camek, Josef, Experimentelle Untersuchungen über die Virulenz pathogener Keime im Dünger. 470
Ditthorn, Fritz, Vergleichende Untersuchungen neuerer Ersatzpräparate für Kresolseifenlösung. 477
—, Ueber den Desinfektionswert der drei Kresolisomeren (Meta-, Ortho- und Parakresol). 483
Eckstein, Fritz, Zur Systematik der einheimischen Stechmücken. 57
Egyedi, Heinrich, Züchtungsbedingungen des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus und Brauchbarkeit des Endoschen Nährbodens. 454
Eisenberg, Philipp, Untersuchungen über spezifische Desinfektionsvorgänge. II. Mitteilung: Ueber die Wirkung von Salzen und Ionen auf Bakterien. 69
—, Ueber Niveaubildung bei aërophilen Sporenbildnern und denitrifizierenden Bakterien. 209
—, Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. VII. Mitteilung: Ueber die Variabilität des Schleimbildungsvermögens und der Gramfestigkeit. 401
Engelsmann, R., Ueber den Nachweis der Tuberkelbazillen in Lumbalpunktaten. 220
Flatzek, A., Ueber ein bewegliches, dem Milchsäurestreptococcus (Streptococcus acidi lactici) nahestehendes Bakterium. 234
Gärtner, W., Die Brucksche und Wassermannsche Reaktion in den einzelnen Stadien der Syphilis und unter dem Einfluß der Behandlung. 337
Goldzieher, M., Bakteriologische und serologische Untersuchungen über Dysenterie. 437
Gózony, L., Zur Lebensdauer der Choleravibrionen. 421
v. Gröer, Franz, u. Srnka, Joh., Plazentabouillon als billiges und zuverlässiges Nährmedium zur Gewinnung von Diphtherietoxin. 333
Hase, Albrecht, Neue Beobachtungen und Versuche über die Lebensfähigkeit der Kleiderläuse und ihre Eier. 461
Holst, Peter, Epidemiologische Studien über Diphtherie. 412
van Hoogenhuijze, C. J. C., Zur Aetiologie des Fleckfiebers. 258
Hundeshagen, Karl, Das Antiformin-Anreicherungsverfahren und die neuesten Verbesserungsvorschläge. 14
Ihle, J. E. W., Ueber die geographische Verbreitung von Ancylostoma ceylanicum Looss. 306
Kisch, Bruno, Die Verwertbarkeit verschiedener chemischer Verbindungen als Stickstoffnahrung für einige pathogene Bakterien. 27
Knorr, M., Bacillus teras, ein aus Erde und gleichzeitig aus Punktionsflüssigkeit bei Hämatopneumothorax isolierter Anaërobier. 225
Kraskowska, L., u. Nitsch, R., Zur Morphologie der Streptokokken. 264
Kraus, Erik Johannes, Zur Kenntnis des Hühnertyphus. 232
Lentz, W., Hühnerspirillose in Serbien. 303
van Loghem, J. J., Bacterium (Proteus) anindologenes bei gesunden und kranken Säuglingen. 449
Löwi, Emil, Zur Technik der Anaërobenkultur mittels Pyrogallolverfahrens. 493
Matsunaga, T., Experimentelle Untersuchungen über die bakterizide Wirkung

der Metalle (Kupfer und Silber) „in vivo". 311
Neißer, M., Ist die Grünplatte zur Stuhluntersuchung im Feldmassenbetriebe nötig? 491
v. Nestlinger, Nikolaus, Ueber einen neuen menschenpathogenen Erreger aus der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica, genannt „Bacterium cholerae pestiforme". 425
—, Zur Frage der Kapselbildung des Diplobacillus Morax-Axenfeld. 529
Otto, R., u. Dietrich, Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. 383
Pettersson, Alfred, Ueber eine in Wasserepidemie übergehende Milchepidemie von Darmtyphus mit Befund von Typhusbazillen und atypischen Paratyphus B-Bazillen im Brunnenwasser. 405
Pfeiler, W., u. Rehse, A., Zur Feststellung des Milzbrandes an exhumierten Kadavern mit Hilfe der Präzipitationsmethode. 240
Preisz, Hugo, Untersuchungen über die Keimung von Bakteriensporen. 321
Prell, Heinrich, Ueber die Vermeidung von Täuschungen durch das Auftreten von sporenbildenden Bazillen, welche färberisch sich wie Diphtheriebakterien verhalten. 328
Pringsheim, E., Zur Verbilligung und Verschärfung der Indolreaktion. 318
Saul, E., Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren. XXI. 270
Schnell, Walter, Ein Fall von Masseninfektion mit Taenia nana als Sektionsbefund. 304
Schöppler, Hermann, Cysticercus pisiformis Leporis cuniculi L. 468
—, Pneumonomycosis aspergillina Leporis cuniculi L. 559
Schürer, Johannes, u. Wolff, Georg, Ueber die Bedeutung der Proteus-Bazillen beim Fleckfieber. 517
Seyfarth, Carly, Umwandlung der Malariaparasiten oder Mischinfektionen. (Vorläufige Mitteilung.) 564
Sterling-Okuniewski, Stefan, Beitrag zur Bakteriologie der Recurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke. 456
—, Ueber Dysagglutination und ihre Bedeutung. 475
Stern, Wilhelm, Ueber die Pentosespaltung der Bakterien der Typhus-Paratyphus-Gruppe. 49
Tormann, Emil, Untersuchungen an gesunden und pestkranken Schweinen über das Vorkommen des Ferkeltyphusbazillus. Ein Beitrag zur Frage der primären Pathogenität dieses Mikroorganismus sowie des Vorkommens von Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe bei Schweinen. 532
Werner, H., Zur Aetiologie der Febris quintana. 571
Wöhlisch, E., Untersuchungen über Typhus- und Paratyphusimmunität in ihrer Beziehung zu bakteriziden Stoffen des inaktivierten Menschenserums. 217

II. Sachverzeichnis.

Aedes cinereus Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 68
Agglutinin im Ruhrstuhl. 3
Ammoniaksalze organischer Säuren als Stickstoffquelle für Bakterien. 39
Ammoniumchlorid als Sticksoffquelle für Bakterien. 38
Ammoniumphosphat als Stickstoffquelle für Bakterien. 37
Ammoniumsulfat als Stickstoffquelle für Bakterien. 37
Anaerobenzüchtung. 233
—, Pyrogallolverfahren. 493
Ancylostoma ceylanicum Loos, geographische Verbreitung. 306
Anopheles bifurcatus L., Vorkommen, Beschreibung. 62
— nigripes, Vorkommen, Beschreibung. 62
— maculipennis Meig., Vorkommen, Beschreibung. 62
Antifomin zur Anreicherung von Tuberkelbazillen. 14
— zur Homogenisierung von Auswurf. 1
Antikörper im Ruhrstuhl. 3
Asparagin als Stickstoffquelle für Bakterien. 40
Aspergillus fumigatus, Erreger von Pneumonie beim Kaninchen. 559
Auswurf, Bac. tuberculosis, Nachweis, 1, 14
—, Niederschlagsbildung durch Magnesiumsulfat. 2

Bac. anthracis, Desinfektionswirkung von Metallen. 312
— —, Virulenz im Dünger. 472
— diphtheriae, Desinfektionswirkung von Metallen. 315
— —, färberische Unterscheidung von sporenbildenden Bazillen. 328

Bacillus diphtheriae, Toxin, Gewinnung in Plazentabouillon. 333
— dysenteriae Shiga-Kruse, Züchtungsbedingungen. 454
— paratyphi, Pentosespaltung. 49
— — B, Vorkommen in Brunnenwasser. 405
— suipestifer Voldagsen, Vorkommen, Pathogenität. 532
— suisepticus, Virulenz im Dünger. 474
— teras, Vorkommen. 225
— tetani, Desinfektionswirkung von Metallen. 316
— —, Virulenz im Dünger. 472
— tuberculosis, Anreicherung mittels Antiformin. 14
— —, Nachweis im Auswurf. 1
— —, — in Lumbalpunktaten. 220
— typhi, ammonpositive Stämme. 45
— —, Eitererreger. 497
— —, nitratpositive Stämme. 45
— —, Pentosespaltung. 49
— —, Vorkommen in Brunnenwasser. 405
— — murium, Virulenz im Dünger. 472
— vulgatus, Variabilität. 401
Bact. cholerae pestiforme, neuer menschenpathogener Erreger. 425
— (Proteus) anindologenes, Vorkommen bei gesunden und kranken Säuglingen. 449
— typhi gallinarum, Diagnose. 282
Bakterien, anaerobe, Kultur. 233
—, denitrifizierende, Niveaubildung. 209
Bakteriensporen, Keimung. 321
Bakterien, Stickstoffnahrung für pathogene —. 28
Bakteriolysine im Ruhrstuhl. 3
Bazillen, sporenbildende, aërophile, Niveaubildung. 209
—, —, färberisch wie Diphtheriebazillen. 328
Betalysol, Desinfektionswirkung. 477
Brucksche Reaktion bei Syphilis. 337

Choleravibrionen s. Vibrio cholerae.
Coccidien, Pigmentproduktion. 270
Coli-Typhusgruppe, Bakterien der —, Vorkommen bei Schweinen. 571
Culex territans Walker, Vorkommen, Beschreibung. 64
— pipiens, Vorkommen, Beschreibung. 63
Culicada annulipes Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 65
— cantans Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 65
— diversa Theobald, Vorkommen, Beschreibung. 67
— dorsalis Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 65
— lateralis Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 66
— nemorosa Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 68
— nigrina n. sp., Vorkommen, Beschreibung. 67
Culicada ornata Meigen, Vorkommen, Beschreibung. 66
— vexans, Vorkommen, Beschreibung. 64
Culicella morsitans Theobold, Vorkommen, Beschreibung. 64
— Theobaldi de Meijere, Vorkommen, Beschreibung. 64
Culisata annulata Meig., Vorkommen, Beschreibung. 62
— glaphyroptera Schiner, Vorkommen, Beschreibung. 63
Cysticercus pisiformis, Vorkommen bei Kaninchen. 468

Desinfektionsvorgänge, spezifische. 69
Desinfektionswert der Kresole. 483
— von Fawestol. 477
— von Kresolit. 477
— von Kresolseifenlösung, Ersatzpräparate. 477
— von Kresolinkresol. 477
— von Metakresol. 483
— von Optikresol. 477
— von Orthokresol. 483
— von Parakresol. 483
— von Trikresol. 477
Desinfektionswirkung von Metallen, Kupfer und Silber in vivo. 311
— von Salzen und Ionen auf Bakterien. 69
Diphtherie s. Bac. diphtheriae.
—, Epidemiologie. 412
Diplobacillus Morax-Axenfeld, Kapselbildung. 529
Diplobazillen bei Fleckfieber. 258
Diplococcus lanceolatus s. Pneumokokken.
Dysagglutination, Vorkommen und Bedeutung. 475
Dysenterie s. Ruhr.

Fällungsmittel für homogenisierten Auswurf. 24
Fawestol, Desinfektionswert. 477
Febris quintana, Aetiologie. 571
Ferkeltyphusbazillus s. Bac. suipestifer Voldagsen.
Fleckfieber, Aetiologie, Nachweis von Diplobazillen. 258
—, Bedeutung der Proteus-Bazillen. 517
—, experimentelle Infektion des Meerschweinchens. 383
— -Proteusbazillen und Nichtfleckfieber-Proteus-Stämme. 243
Fünftagefieber s. Febris quintana.

Geflügelcholera, Schutzimpfung. 310
—, Virulenz im Dünger. 473
Gram-Festigkeit, Umstimmung von grampositiven Arten. 403
Grünplatte s. Malachitgrünagar.

Hämatopneumothorax, Vorkommen von Bac. teras. 225
Harnstoff als Stickstoffquelle für Bakterien. 41
Hühnerspirillose in Serbien. 303

Hühnertyphus, pathologische Anatomie u. Bakteriologie. 282

Immunität und bakterizide Stoffe bei Typhus und Paratyphus. 217
Indolreaktion, Verbilligung und Verschärfung. 318
Influenza der Pferde, Virulenz des Virus im Dünger. 473
Ionen und Salze, Desinfektionswirkung auf Bakterien. 69

Kaliumnitrat als Stickstoffquelle für Bakterien. 33
Kaliumnitrit als Stickstoffquelle für Bakterien. 34
Kapselbildung des Diplococcus Morax-Axenfeld. 529
Kartoffelbazillus s. Bac. vulgatus.
Kleiderläuse, Lebensfähigkeit. 461
Kresole, Desinfektionswert. 483
Kresolit, Desinfektionswert. 477
Kresolseifenlösung, Ersatzpräparate. 477
Kresotinkresol, Desinfektionswert. 477
Kupfer, Desinfektionswirkung in vivo. 311

Landausche Reaktion bei Syphilis. 337
Läuse, Lebensfähigkeit. 461
Leberabszesse nach Typhus. 497
Lumbalpunktate, Nachweis von Tuberkelbazillen. 220

Magnesiumsulfat zur Niederschlagsbildung im Auswurf. 2
Malachitgrünagar zur Stuhluntersuchung. 491
Malariaparasiten, Umwandlung oder Mischinfektion. 564
Metakresol, Desinfektionswert. 483
Metalle, Desinfektionswirkung in vivo. 311
Milchsäurestreptococcus nahestehendes Bakterium. 234
Milzbrand s. Bac. anthracis.
—, Diagnose mittels Präzipitation. 240
—, Schutzimpfung. 309

Niveaubildung bei aerophilen Sporenbildnern und denitrifizierenden Bakterien. 209
Nukleinsäure als Stickstoffquelle für Bakterien. 41

Optikresol, Desinfektionswert. 477
Orthokresol, Desinfektionswert. 483

Parekresol, Desinfektionswert. 483
Paratyphus s. Bac. paratyphi.
Pediculus vestimenti s. Kleiderläuse.
Pentosespaltung der Typhus- und Paratyphusbazillen. 49
Pepton als Stickstoffnahrung für Bakterien. 42
Pflanzentumor Smith, Aetiologie und Biologie. 270
Plazentabouillon zur Gewinnung von Diphtherietoxin. 333

Pneumokokken, Desinfektionswirkung von Metallen. 314
Pneumonomycosis aspergillina beim Kaninchen. 559
Polymorphismus bei Streptokokken. 264
Präzipitation zur Milzbranddiagnose. 240
Proteus-Bazillen, Bedeutung beim Fleckfieber. 243. 517
Pyrogallolverfahren zur Anaerobenkultur. 493

Rauschbrandbazillen, Virulenz im Dünger. 473
Recurrensspirochäte, Bakteriologie. 456
Rotlauf, Schutzimpfung. 310
Ruhr, bakteriologische und serologische Untersuchungen. 437
Ruhrbazillen s. Bac. dysenteriae.
Ruhrstuhl, Antikörper in demselben. 3
Rückfallfieber, Wirkung des Neosalvarsan. 456

Salze und Ionen, Desinfektionswirkung auf Bakterien. 69
Schutzimpfung bei Geflügelcholera. 310
— bei Milzbrand. 309
— bei Rotlauf. 310
— bei Tierseuchen mit abgetöteten Bakterien. 308
Schweineseuche s. Bac. suisepticus.
Silber, Desinfektionswirkung in vivo. 311
Spirillose der Hühner s. Hühnerspirillose.
Sporen s. Bakteriensporen.
Sporenbildner, aerophile, Niveaubildung. 209
Staphylococcus pyogenes aureus, Virulenz in Dünger. 474
Stechmücken, Systematik. 57
Stickstoffnahrung für pathogene Bakterien. 28
Streptococcus acidi lactici nahestehendes Bakterium. 234
— pyogenes, Virulenz im Dünger. 474
Streptokokken, Morphologie, Polymorphismus. 264
Strongyloplasma febris quintanae, Beschreibung. 571
Stuhluntersuchung, Grünplatte im Feldmassenbetriebe. 491
Syphilis, Brucksche Reaktion. 337
—, Wassermannsche Reaktion. 337

Taenia nana, Fall von Masseninfektion. 304
Tetanus s. Bac. tetani.
Tierseuchen, Schutzimpfungen. 308
Trikresol, Desinfektionswirkung. 477
Tuberkulose s. Bac. tuberculosis.
Tumoren, Aetiologie und Biologie. 270
Tumorzellen, Vitalität. 270
Typhus s. Bac. typhi.
Typhus, Hühner s. Hühnertyphus.
—, Immunität und bakterizide Stoffe. 217
—, Leberabszesse. 497
—, Milchepidemie übergehend in Wasserepidemie. 405

Variabilität beim Bac. vulgatus. 401
Verruca vulgaris des Menschen, Aetiologie und Biologie. 270
Vibrio cholerae, Lebensdauer. 421
Virulenz pathogener Keime im Dünger. 470
Wassermannsche Reaktion bei Syphilis. 337

III. Verzeichnis der Abbildungen.

Anaërobenkultur, Vorrichtungen für Pyrogallolverfahren. 494
Anaërobenschale, Querschnitt. 283
Bacillus teras, Morphologie (Taf.). 234
Bact. cholerae pestiforme, Morphologie. 432. 433
Bact. typhi gallinarum (Taf.). 302
Baktoriensporen, Keimung (Taf.). 327
Choleravibrionen, Morphologie. 423
Coccidienleber des Kaninchens, Schnittpräparate. 275
Filtervorrichtung. 334
Hühnerspirillose, Blutpräparat. 303
Pflanzentumor Smith, Präparate und Ausstriche. 272. 273. 274
Pneumonomycosis aspergillina beim Kaninchen, anat. Präparate. 560. 561
Rickettsia pediculi, Vorkommen im Läusemagen. 573
Sporenbildner, aërophile, Niveaubildung 211
Sputumausstrich bei Antiforminverfahren. 19. 21
Stechmücken, einheimische. 58. 59. 60
Streptokokken, Morphologie, Polymorphismus. (Taf. I, II.). 266
Streptococcus acidi lactici nahestehendes Bakterium, Morphologie, Kulturen. 235. 236
Strongyloplasma febris quintanae, Morphologie. 573
Tumorzellen, Kulturen. 279. 280
Verruca vulgaris des Menschen, Schnittpräparate. 276. 277

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4699

CENTRALBLATT

für

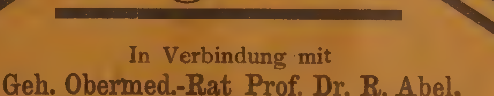
Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung:

Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde



Originale



In Verbindung mit

Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. R. Abel,
Jena.

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer, Breslau

Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. M. Braun, Königsberg i. Pr.

herausgegeben von

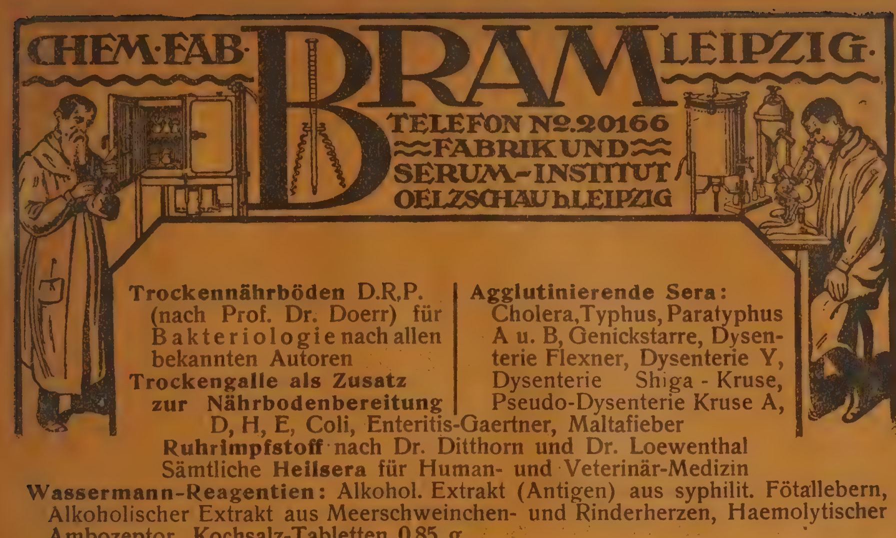
Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. O. Uhlworm, Bamberg, Schützenstraße 22I

und

Geh. Reg.-Rat Dr. A. Weber, Berlin SW. 29, Belle Alliancestraße 39

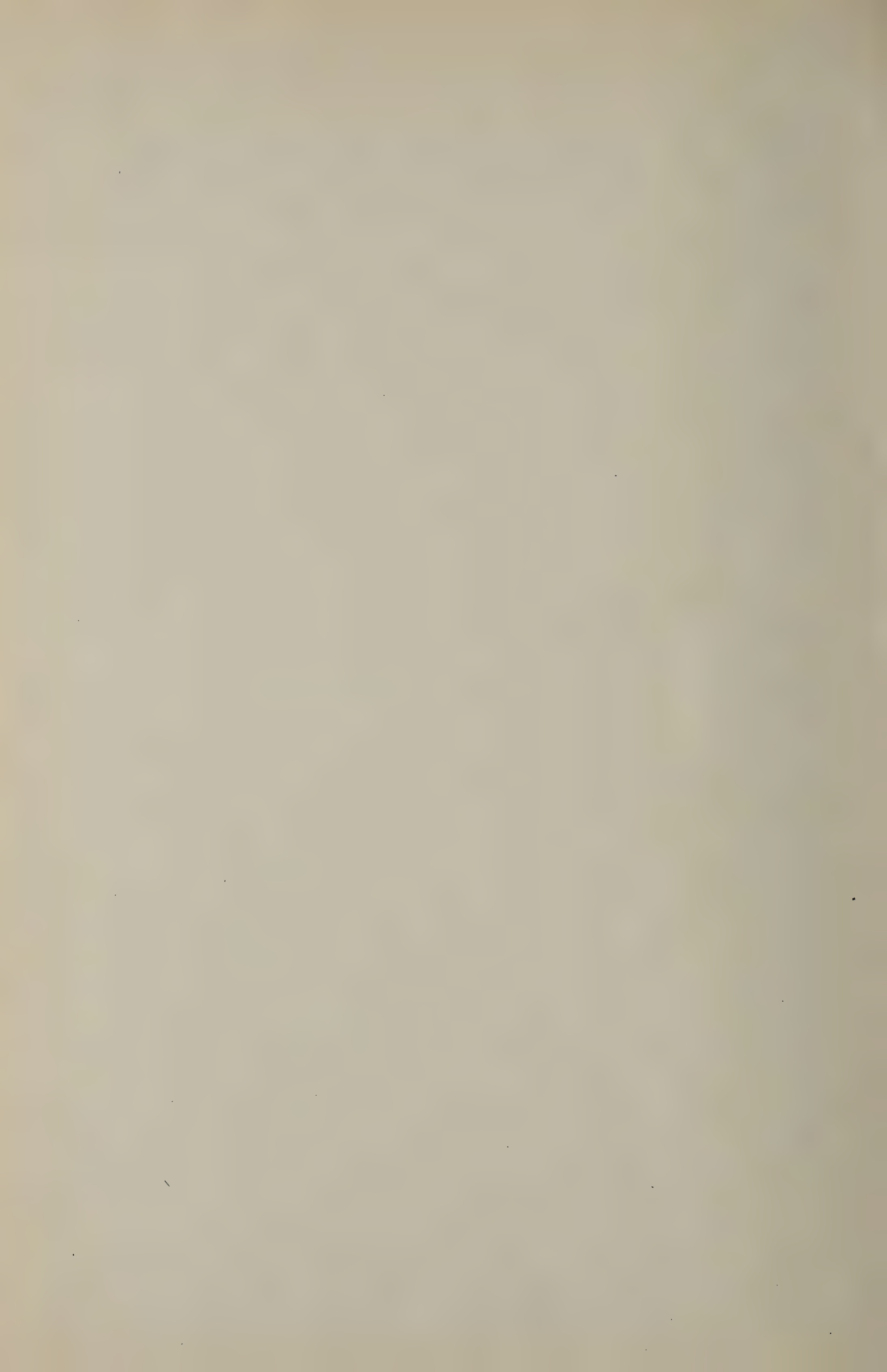
Verlag von Gustav Fischer in Jena

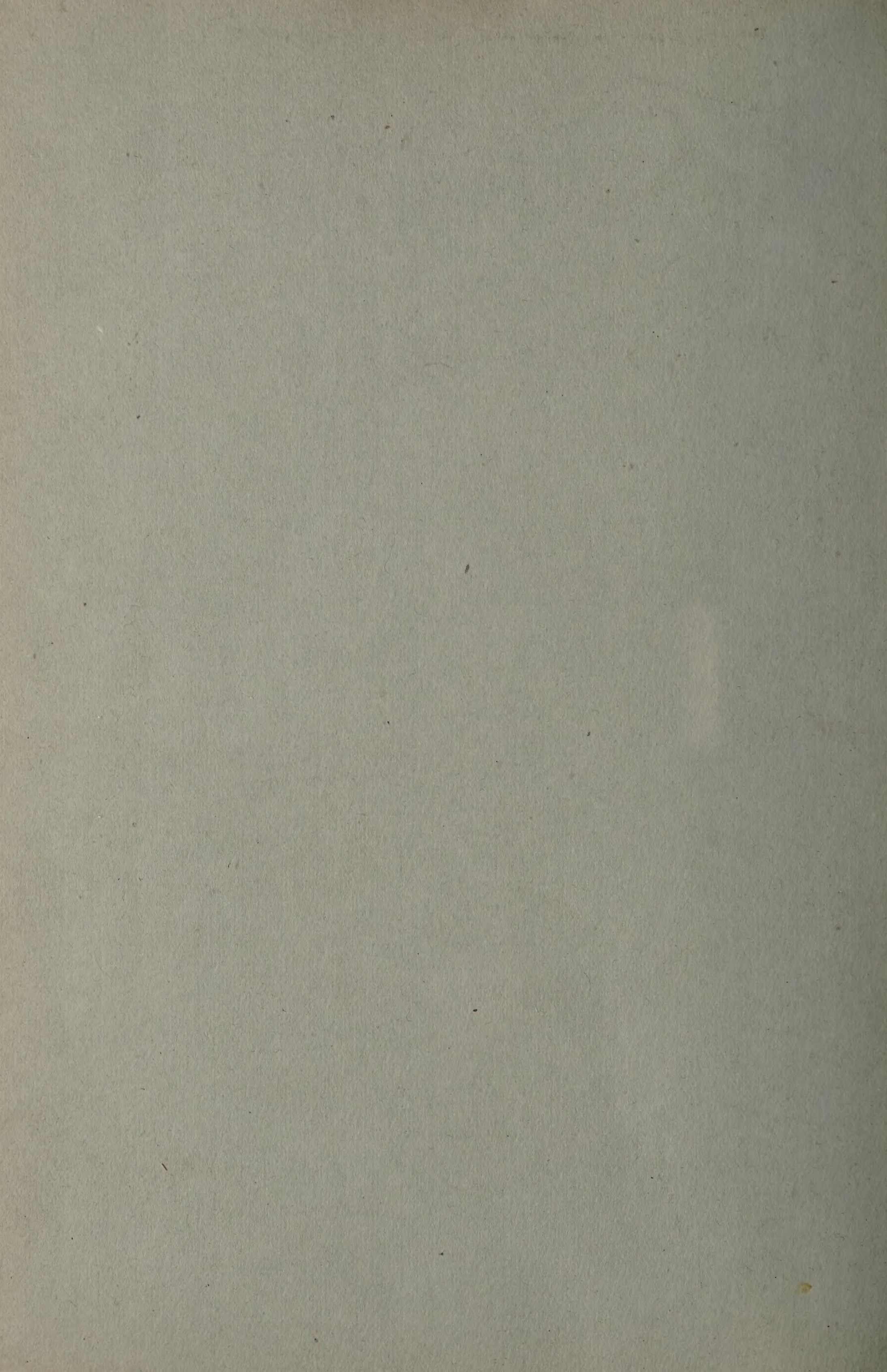
82. Bd. Jena, den 31. März 1919. Heft 8.

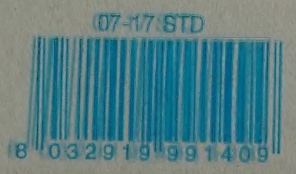

CHEM·FAB· BRAM LEIPZIG·
TELEFON №.20166
FABRIK UND
SERUM-INSTITUT
OELZSCHAU b. LEIPZIG

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.








07-17 STD
8 032919 991409
www.colibrisystem.com

